

Ecole Vétérinaire Nationale d'Alfort

Année 1934

N° 27

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

GEORGES SERGENT

Né le 4 novembre 1908 à La Garenne (Seine)

RECHERCHES SUR LES FORMES FILTRANTES
DU VIRUS TUBERCULEUX

JURY

Président : M. Léon BERNARD, Professeur à la Faculté de Médecine
Assesseurs : M. PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale Vétéri-
M. VERGE { naire d'Alfort.

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS ET DE PUBLICATIONS

6, rue Pardessus, 6

BLOIS

1934

24
12

THESE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

GEORGES SERGENT

Né le 4 novembre 1908 à La Garenne (Seine)

RECHERCHES SUR LES FORMES FILTRANTES
DU VIRUS TUBERCULEUX

JURY

Président : M. Léon BERNARD, Professeur à la Faculté de Médecine
Assesseurs : M PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale Vétéri-
M. VERGE { naire d'Alfort.

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS ET DE PUBLICATIONS
6, rue Pardessus, 6
BLOIS
—
1934



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques..	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootecnie et économie rurale	LETARD.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BERTHELON. GORET. CARPENTIER.	MM. MONVOISIN. MOUSSU (R.). VALADE.
BRION.	

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

En témoignage de notre sin-
cère gratitude pour la grande
bienveillance qu'il n'a cessé de
nous témoigner.

A MES MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

INTRODUCTION

« Les dimensions des microbes ne s'ar-
« rêtent pas justement à celles que le
« microscope nous permet d'apercevoir. »

E. ROUX.

Les microbes semblent pouvoir être classés en :

- 1° Microbes visibles non filtrants.
- 2° Microbes invisibles filtrants.
- 3° Microbes visibles filtrants.
- 4° Formes filtrantes des microbes visibles.

Cette classification, qui reprend, dans un ordre différent, les mêmes divisions que celles de la classification d'*Hauduroy*, respecte l'ordre chronologique des découvertes de l'Ecole Pastorienne et n'englobe pas sous le nom général d'ultra-virus les microbes invisibles et les formes filtrantes des microbes visibles.

Les microbes visibles non filtrants ont été les premiers étudiés, car leur forme, leurs affinités tinctoriales, leurs cultures et leur pouvoir pathogène, rendent facile leur mise en évidence.

Les microbes invisibles et filtrants ou inframicrobes, ou ultravirus proprement dit, n'ont jamais été vus ni cultivés. Seules, leurs propriétés pathogènes permettent de les identifier. Parmi eux, nous citerons les agents de la rage, de la fièvre aphteuse, de la clavelée, de la vaccine.

Les microbes visibles et filtrants ou virus ultramicroscopiques sont ceux qui, à la limite de la visibilité,

passent à travers les filtres. On les a considérés longtemps comme des ultravirus, puis on a réussi à les voir avec des appareils d'optique plus perfectionnés, et à les cultiver. Ce sont : le virus de la péripneumonie des bovidés, l'agent de l'agalaxie contagieuse de la brebis et de la chèvre, la *Rickettsia*, agent du typhus exanthématique.

Les formes filtrantes des microbes visibles n'en sont qu'un stade d'évolution. *Fontes* découvrit le premier les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Hauduroy*, au cours de son étude sur le bactériophage de d'*Hérelle*, découvrit les formes filtrantes des bacilles typhiques et paratyphiques, du colibacille, du staphylocoque, de l'entérocoque, du bacille diphtérique, du vibrion cholérique.

De nombreux auteurs ont voulu savoir si d'autres germes pathogènes ne possédaient pas de formes filtrantes.

Burnet a tué des animaux en leur inoculant des filtres d'organes pestueux.

Ramsine, *Sedaïlan*, *Hauduroy* et *Lesbre*, *Urbain*, *Pryer*, *Rosenaw*, *Evans*, *Zlatogoroff* ont obtenu des formes filtrantes du *Streptocoque*.

Mlle *Fejgin* a montré le rôle des formes filtrantes du Protéus X. 19 dans l'étiologie du typhus exanthématique.

Sanarelli et *Alexandrini* (238) ont retrouvé les formes filtrantes des bacilles typhiques et parathyphiques.

Morin et *Valtis* ont montré que le bacille de *Johne* avait des formes filtrantes.

Dans une monographie sur « Les formes filtrantes des microbes non filtrants (bacille tuberculeux excepté) » *Hauduroy* (108) écrit : « Il est certain qu'au fur et à mesure qu'on trouvera de nouvelles souches

de bactériophage lysant d'autres microbes, on obtiendra à volonté des formes filtrantes de ceux-ci, car il s'agit là d'un phénomène d'ordre général, facilement explicable ...mais ceci n'a plus aucune valeur quand il s'agit de bacilles tuberculeux... nous ne connaissons pas encore le phénomène de lyse du bacille de Koch, et c'est peut-être un mécanisme tout différent qui amène la formation des formes filtrantes... »

Cette classification chronologique nous montre de plus que les bactériologistes qui ont publié leurs premiers travaux sur les microbes visibles reprennent leurs recherches sur ces mêmes microbes pour établir les relations qui doivent exister entre ces microbes et les formes filtrantes qu'ils sont capables de donner, et pour montrer leur rôle dans la biologie du microbe et la pathogénie des affections qu'elles engendrent.

Nous nous proposons dans ce travail, dont nous devons l'idée à M. le Professeur *Verge*, d'étudier particulièrement les formes filtrantes du bacille tuberculeux. Nous diviserons notre sujet en quatre parties :

- 1° Formes filtrantes du bacille de Koch.
- 2° Tuberculose dûe aux formes filtrantes.
- 3° Importance des formes filtrantes du bacille tuberculeux.
- 4° Recherches personnelles.

PREMIÈRE PARTIE

Formes filtrantes du bacille de Koch

CHAPITRE PREMIER

Historique

Kortum, Hebreard, Samade, Lepelletier, Laënnec avaient essayé de prouver que la tuberculose était inoculable à la façon des maladies virulentes, sans pouvoir le démontrer.

Villemin, en 1865, a établi le premier que la tuberculose est une maladie spécifique, due à un agent inoculable, à un virus.

Robert Koch, en 1882, applique les méthodes de *Pasteur* à l'étude de cette maladie et isole le bacille qui porte son nom : bâtonnet grêle et immobile, homogène ou granuleux, de 2 à 5 μ de long, 0, μ 3 à 0, μ 5 d'épaisseur, isolé ou groupé par 2 à 3 éléments, très court si la culture est jeune, plus allongé si elle est vieille, libre ou inclus dans les leucocytes, colorable à chaud par une solution alcoolique phéniquée de fuchsine basique, indécolorable par une solution hydrique d'acide azotique au tiers et par l'alcool absolu.

Cette découverte fut capitale, mais les bactériologistes constatèrent rapidement que le bacille ne se présentait pas toujours avec les caractères décrits par *Koch*.

Au point de vue de la morphologie, des différences furent signalées très rapidement.

Des formes en massue, isolées d'une méningite tuberculeuse, sont décrites en 1884 par *Petrone*.

Des formes granulaires sont décrites en 1885 par *Cornil* et *Bobes*.

Des formes géantes sont observées par *Nocard* et

Roux, puis *Metchnikoff* qui classe ce germe d'après ces formes mycéliennes dans le groupe des *Streptothrix* et lui donne le nom de « *Sclerothrix Kochii*. »

Vaudremer décrit les mêmes formes mycéliennes dans les milieux pauvres comme le bouillon de pomme de terre.

Klein, en 1890, qui avait observé des formes ramifiées de *Pok*, avait pensé que ce germe représente un stade du cycle d'un champignon à mycélium, et *Fischel*, en 1893, confirme cette opinion en comparant les formes géantes du bacille de Koch aux formes ramifiées des actinomycètes.

J. Magrou a observé dans la tuberculose spontanée des formes d'ailleurs très rares qu'il a appelées « actinophytes » et dont les éléments renflés en massue rappellent les cultures d'actinomycose.

Levaditi et *Babes* (25) en 1897, ont obtenu les mêmes formes par l'inoculation de bacilles humains ou aviaires dans le cerveau du lapin et proposent à nouveau la classification du bacille de Koch dans le groupe de l'actinomycètes.

Strauss (264) en 1895, indique la présence de corpuscules chromophiles dans le corps des bacilles.

Michaelides (143) en 1907, signale l'existence de granules dans le pus provoqué par l'inoculation de bacilles à des animaux de Laboratoire.

Much (142) en 1908, décrit des granulations qui portent son nom.

Au point de vue des affinités tinctoriales du bacille, de nombreuses variations furent aussi signalées.

Marmoreck, en 1900, montre que le bacille tuberculeux a des formes non acido-résistantes ; elles ont été retrouvées plus tard par *Legroux* et *Magrou*.

En 1907, *Michaelides* (143) constate que, dans les abcès provoqués chez le cobaye ou le lapin, par inocu-

lation de bacilles tuberculeux, les bâtonnets acido-résistants sont rares, mais les bâtonnets Gram positifs sont nombreux.

Much (142) remarque dans les crachats de phtisiques la présence alternative de bacilles acido-résistants ou de granulations Gram positives.

Ainsi les caractères morphologiques et tinctoriaux du bacille de Koch apparaissent très divers, ce qui incite de nombreux bactériologistes à continuer leurs recherches pour éclaircir cette question. L'un d'eux *Fontes*, qui avait commencé ses études sur la Tuberculose en 1906, sous l'inspiration de *Oswaldo Cruz* et avait trouvé le rapport entre l'acido-résistance des bacilles et la présence de substances ciro-graisseuses dans leur enveloppe, et l'existence d'un ferment hydrolytique « qui a la propriété de détruire les bacilles, de libérer les granulations qu'ils renferment », voulut préciser les propriétés biologiques de ces granulations.

Fontes injecta sous la peau d'un cobaye un filtrat de pus caséeux de cobaye infecté avec un bacille humain. La filtration du pus avait pour but de retenir les bacilles mais de laisser passer les granulations. Il ne se forma pas de chancre au point d'inoculation, mais, au bout de quinze jours, il y eut augmentation de volume et durcissement des ganglions inguinaux correspondant au point d'inoculation. L'animal fut sacrifié un mois après l'injection et, à l'autopsie, les ganglions et la rate étaient augmentés de volume et hyperémiés, mais ne contenaient pas de bacilles.

Fontes, pour vérifier que la réaction obtenue chez l'animal était dûe à des bacilles, inocula le quart de la rate sous la peau d'un autre cobaye qui, sacrifié au bout de cinq mois, ne laissa voir aucun changement macroscopique de ses organes, sauf de menus foyers hyrerémiés à la base du poumon et une légère augmen-

tation de volume de la rate. Les frottis des ganglions qui étaient normaux et non congestionnés et des foyers pulmonaires hépatisés montrèrent un petit nombre de bacilles acido-résistants.

Cette expérience prouvait l'existence de formes filtrantes dans la biologie du bacille de Koch, mais ce résultat sembla si paradoxal que *Fontes*, intimidé par ses détracteurs, et croyant s'être trompé, abandonna ses recherches jusqu'en 1925.

En 1912, *Philibert* (202), en France, essaya de vérifier l'expérience de *Fontes*. Il prit dix échantillons de pus provenant de lésions tuberculeuses diverses (coxalgie, ganglions, tumeur blanche) et s'assura que ce pus contenait des bacilles et que ceux-ci étaient virulents : les cobayes inoculés moururent tous de tuberculose généralisée. Les cobayes inoculés avec les filtrats ne montrèrent pas d'infection tuberculeuse, sauf un. *Philibert* ne fit pas de passage et attribua l'unique infection obtenue à une erreur de technique ou à une contamination accidentelle. Cette conclusion, un peu prématurée, fit abandonner la notion des formes filtrantes. *Fontes* fut accusé d'avoir travaillé avec des bougies défectueuses et il fut appelé « L'homme à la bougie cassée. »

Vaudremer (299) en 1923, annonça la possibilité du passage à travers les bougies Chamberland L₃ de formes atypiques non acido-résistantes du bacille de Koch. Ilensemait des filtrats sur milieu de Pétroff et obtenait des bacilles acido-résistants en huit jours. Il conclut à l'existence de ce qu'il appela « les formes filtrantes. »

Les faits publiés par *Vaudremer* ont, à nouveau, éveillé l'attention des bactériologistes sur le phénomène de la filtrabilité du virus tuberculeux et de nombreuses recherches ont été entreprises et poursuivies.

Bezanson et *Hauduroy* (33) ainsi que *Durand* (83), *Vannucci* (295), *Verdina* (365) reprirent les études de *Vaudremer* et les confirmèrent.

Calmette demanda à *Valtis* de répéter les expériences de *Fontes*. *Valtis* (276) écrivit, en 1924, à la fin de son travail : « ...les faits énoncés par *Fontes* se trouvaient donc pleinement confirmés et nos expériences avaient permis d'établir que les filtrats de culture, de crachats et de pus tuberculeux renferment des éléments qui, quoique invisibles et non cultivables dans les milieux que nous avons utilisés, sont virulents et tuberculigènes. »

Calmette, en 1928, à la Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose, réunie à Rome, a présenté un rapport sur les notions nouvelles relatives à la filtrabilité du virus tuberculeux. Ses conclusions furent adoptées à la presque unanimité des savants présents.

R. Mellon, en 1932, au 28^e Congrès de l'Association Nationale Américaine contre la Tuberculose, réuni à Colorado Springs, se basant sur ses propres expériences, s'est nettement déclaré convaincu de l'existence d'une phase filtrable dans le cycle de vie des bacilles tuberculeux.

La découverte de *Fontes* est non seulement vérifiée, mais elle est devenue classique et elle marque une nouvelle étape dans l'étude de la tuberculose.

Il importe désormais de déterminer le caractère et le rôle du virus filtrable. Nous allons montrer, dans un essai de classification, que les formes filtrantes existent dans chaque type de bacille. Nous indiquerons ensuite leurs propriétés, leur mise en évidence, leur caractère au moment de la filtration, et enfin, les raisons pour lesquelles certains expérimentateurs ne sont pas arrivés à les déceler.

CHAPITRE II

Classification des formes filtrantes du bacille tuberculeux

Pour que notre exposé sur l'existence des formes filtrantes dans la cyclogénie des bacilles acido-résistants, soit aussi clair que possible, nous envisagerons d'abord le bacille tuberculeux avec ses différents types : humain, bovin, aviaire et B. C. G., puis les bacilles paratuberculeux.

Pour l'étude des types classiques du virus tuberculeux, nous montrerons que les formes filtrantes existent dans les cultures pures, dans les organes et produits pathologiques de sujets spontanément infectés, enfin dans les organes des animaux de Laboratoire inoculés expérimentalement.

Pour le B. C. G. et les paratuberculeux, nous respecterons l'ordre chronologique des publications.

A) BACILLE TUBERCULEUX, TYPE HUMAIN

1° Dans les cultures

Fontes a obtenu, à partir du filtrat d'une culture de tuberculose du type humain en eau de pomme de terre glycinée, l'apparition d'un bâtonnet diphtéroïde Gram positif, qui se reproduit pendant quatre générations.

Arloing et *Dufourt* (17) en 1929, font ingérer des filtrats de culture de deux souches humaines différentes à douze cobayes nouveau-nés, et trouvent des bacilles dans les ganglions de quatre cobayes.

Arloing et Thévenot (20) en 1929, étudient un bacille tuberculeux humain virulent au point de vue de la présence, dans ses cultures, d'éléments filtrables.

Valtis (287) en 1930 indique la présence d'éléments filtrables dans deux cultures de tuberculose humaine (*Ratti*) l'une âgée de 2 mois, l'autre de 3 semaines.

Fefgin (89) en 1931 a obtenu par ensemencement d'un filtrat de culture de tuberculose humaine sur milieu de *Vaudremer*, additionné de glycérine, une souche microbienne repiquable.

Ces quelques observations nous prouvent qu'une culture de bacille humain contient des éléments filtrables ; notons dès maintenant que certains auteurs n'ont pas pu les mettre en évidence ; nous essaierons d'en expliquer les raisons dans un autre chapitre.

2° Dans les organes naturellement infectés

Deux remarques doivent être faites.

Un organe peut être infecté par le bacille humain et contenir des formes filtrantes de ce bacille, comme une culture de bacille contient le bacille et les formes filtrantes, mais un organe peut être infecté par les formes filtrantes seules, au moins pendant un certain temps.

Depuis que les cliniciens ont le moyen de mettre en évidence les formes filtrantes, ils les recherchent, mais sans en préciser le type ; aussi, nous ne pourrions affirmer que les formes filtrantes soient bien du type humain. Il est vrai qu'on admet que l'homme adulte est presque toujours infecté par le type humain ; l'enfant peut être infecté soit par le type humain, soit par le type bovin. D'autre part, le nombre considérable des observations nous permettra de conclure. Nous citerons donc rapidement les divers produits pathologi-

ques prélevés chez l'homme et dans lesquels des formes filtrantes ont été révélées.

a) *Dans les produits pathologiques*

Dans les crachats de tuberculeux : *Arloing* et *Dufourt* (12), *Bernard*, *Desbucquois* et *Thoyer* (32), *Bocchini* (35), *Cramarossa* (66), *Durand* (86), *Guardabassi* (100), *Musso* (143), *Valtis* (279), *Zechnovitzer* et *Karout* (315), *Zappia* (314), *Zuccola* (317), *Gaspar* (97).

— Dans les urines d'individus atteints de tuberculose rénale : *Nasta*, *Jovin* et *Blechmann* (150) *Nélis* (169).

— Dans le lait de femme tuberculeuse : *Priboiano* et *Lacomme* (211).

— Dans le liquide pleurétique et d'ascite d'homme tuberculeux : *Durand* (86), *Kevork* (119), *Nasta* (148), *Vascellari* (297).

Notons aussi les résultats de *Lesbouyries* et *Verge* (126) qui trouvent des formes filtrantes dans les épanchements pleurétiques chez le chien, puisque de nombreux auteurs, notamment *Nocard*, *Cadiot*, *Douville*, ont démontré que la tuberculose canine était due aux bacilles humains dans 90 pour cent des cas.

— Dans les liquides pleurétiques et abdominaux apparemment non tuberculeux de cardiaques : *Lanza* (124).

— Dans le liquide d'ascite de la cirrhose atrophique de *Laennec* : *Gaspar* (97), *Sergent* et *Priboiano* (259).

— Dans le liquide de pneumothorax artificiels : *Veber* (303).

— Dans le liquide d'hydrocèle essentielle : *Cartier* (54).

— Dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningite tuberculeuse : *Arloing* et *Dufourt* (12), *Veber* et *Ionesco* (303).

— Dans le liquide amniotique d'un œuf extrait par

hystérectomie d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire : *Calmette, Couvelaire, Valtis, Lacomme et Saenz* (50).

— Dans le pus d'un abcès froid : *Durand et Vaudremmer* (80).

— Dans le sang de tuberculeux : *Arloing* (21), *Bernard* (32), *Bonciu et Ionesco* (37), *Delille* (75), *Gaspar* (97), *Ravaut, Valtis et De Blasio* (217), *Ravaut, Valtis et Van Deinse* (214), *Valtis et Mlle Miseiwiez* (284), *Veber et Ionesco* (303).

b) Dans les organes

— Dans la rate d'un sujet tuberculeux : *Fejgin* (89).

— Dans la rate d'un malade atteint de la maladie de Vaquez : *Kindberg et Garcin* (120).

— Dans les poumons tuberculeux : *Fabry* (88).

— Dans le placenta et fœtus de mère tuberculeuse : *Gregersen* (99), *Isabolinski et Gitowitsch* (113).

— Dans l'extrémité éphysaire d'os de cobayes inoculés avec des produits tuberculeux filtrés : *Dogliotti et Biancalana* (77).

— Dans les gommages tuberculeuses sous-cutanées et dans les chancres d'inoculation : *Arloing et Dufourt*.

— Dans les éléments cutanés papuleux : *Gaspar*.

— Dans les sarcoïdes et les tuberculidés : *Ravaut, Valtis et Nelis* (215), *Ravaut, Valtis et Guerra* (216).

c) Dans les organes d'animaux infectés expérimentalement

La première démonstration en fut donnée par *Fontes*, en 1910, quand il découvrit les formes filtrantes du bacille de Koch.

Fontes injecta un cobaye avec un bacille humain, constata la formation de pus caséeux et montra que ce pus contenait des formes filtrantes. En effet, il dilua ce pus dans du sérum physiologique, le filtra et ino-

cula une partie du filtrat sous la peau d'un cobaye qui montra, 15 jours plus tard, une réaction ganglionnaire et splénique, sans présence de bacille, toutefois.

Ninni (183) inocula 0,1 à 0,01 milligramme de bacille du type humain dans les ganglions de plusieurs cobayes. Ces animaux font une tuberculose miliaire aiguë. Les filtrats de rate ou de foie de ces cobayes sacrifiés ou morts entre le vingtième et le trentième jour de l'infection, furent inoculés dans les ganglions de cobayes sains, et donnèrent naissance à des bacilles acido-résistants que *Ninni* réussit à cultiver in-vitro, sous forme de microcolonies.

B) BACILLE TUBERCULEUX, TYPE BOVIN

1° Dans les cultures de Bacille Bovin

Valtis et *Saenz* (290) utilisent une souche Vallée sur milieu synthétique de Sauton ; ils la filtrent à l'âge de six jours et inoculent 150 cc. du filtrat, en cinq fois, à huit jours d'intervalle à une brebis qui met bas huit jours après la dernière injection. Le jeune agneau, d'aspect cachectique, fut sacrifié 2 heures après sa naissance. Il ne montra aucune lésion tuberculeuse, mais ses ganglions trachéobronchiques et sous-lombaires contenaient des bacilles acido-résistants et des granulations Gram positives.

Calmette, *Valtis*, *Nègre* et *Boquet* (44) ont émulsionné et filtré sur L₂ un voile de culture de bacilles tuberculeux bovin âgée de vingt jours. Ces auteurs ont inoculé ce filtrat à plusieurs reprises à un cobaye femelle qui, douze jours après la dernière inoculation, mit bas quatre petits. Un de ces cobayes, sacrifié et autopsié dès sa naissance, avait ses ganglions hépatiques hypertrophiés et riches en bacilles acido-résistants.

Fefgin (89) met aussi les formes filtrantes en évi-

dence, mais emploie pour cela, la méthode des cultures, et obtient une souche repiquable.

Sanarelli et Alexandrini (239) ont inclus une souche bovine Vallée dans des sacs de collodion qu'ils ont introduit soit dans le péritoine de cobaye, soit dans les tubes de bouillon ou de liquide de Sauton. Ils ont montré in-vivo et in-vitro que cette souche donnait des formes filtrantes qui traversaient la paroi du sac pour gagner l'organisme de l'animal ou le liquide nutritif du tube. (Nous verrons dans le chapitre de la « Mise en évidence » le détail de leur méthode).

2° *Dans les organes d'animaux
infectés spontanément par le bacille Bovin*

Dans le sang des bovins réagissant à la tuberculine, *Doyle, Ou et Purchase* en Angleterre, *Rossi* en France (1929) ont montré la présence de formes filtrantes.

Dans le lait provenant d'une vache à tuberculose généralisée (en particulier mammaire) *Rossi* (22), *Doyle, Gardenghi* (96) ont décelé des formes filtrantes.

Dans les ganglions du bœuf tuberculeux, *Bruzeau* (42) a mis deux fois sur quatre les formes filtrantes en évidence.

3° *Dans les organes d'animaux
infectés expérimentalement par le bacille Bovin*

Valtis (286) en 1926, dans le but de montrer l'apparition rapide d'éléments virulents filtrables dans les organes d'animaux expérimentalement infectés par le bacille tuberculeux, inocula des bacilles de Koch bovins dans les veines de plusieurs lapins et chercha l'existence des formes filtrantes dans les organes macroscopiquement sains de ces animaux. Il vit d'abord que les formes filtrantes du bacille de Koch bovin existent ; l'inoculation faite à des cobayes de la rate broyée et filtrée quatorze jours après l'infection, montra des ba-

cilles de Koch dans tous les ganglions et la rate de ces cobayes.

Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (44) inoculent dans le péritoine de deux cobayes, une émulsion de bacilles bovins, de la mie de pain et de la glycérine dans du sérum physiologique et attendent la mort de ces animaux pour prélever leur exsudat péritonéal. Cet exsudat fut filtré et injecté sous la peau de onze cobayes, à doses répétées, croissantes et espacées de quatre jours chacune. Trois de ces animaux morts, 8, 26 et 31 jours après la dernière injection, avaient leur ganglion trachéo-bronchique hypertrophié et contenant des bacilles de Koch. Le quatrième cobaye a mis bas vingt cinq jours après la dernière injection deux petits dont l'un mort-né n'a pu être autopsié, l'autre, sacrifié dès sa naissance, avait un gros ganglion mésentérique qui contenait des bacilles de Koch.

Les autres animaux sont conservés vivants.

Ceci nous montre que des cobayes infectés par voie péritonéale avec des bacilles de Koch bovins, ont des formes filtrantes de ces bacilles dans leur exsudat et que ces formes filtrantes traversent le placenta.

Ninni (183) a repris, pour le bacille bovin, les expériences qu'il avait faites et que nous avons rapportées pour le bacille humain, et il a obtenu des résultats identiques, c'est-à-dire la preuve de l'existence des formes filtrantes dans les organes des animaux expérimentalement infectés par ce bacille.

C) BACILLE TUBERCULEUX TYPE AVIAIRE

Les études sur la filtrabilité du bacille aviaire sont assez rares ; nos recherches bibliographiques ne nous ont indiqué que les travaux de *De Potter* (Gand), *Popper et Raileanu*, *Arloing et Dufourt*, *Ninni et Macchioni*.

1° *Dans les cultures de bacilles aviaires*

De Potter, en 1927, a étudié la filtrabilité du virus tuberculeux aviaire et a constaté que l'injection intraveineuse de 40 à 50 cc. de filtrat de culture de souche aviaire, a provoqué chez les poules l'apparition de lésions tuberculeuses. Il a noté chez un animal des lésions sur le mésentère, la rate et le poumon ; chez un autre, quelques nodules avec bacilles acido-résistants.

Arloing et Dufourt (17) ont fait remarquer que les cultures liquides de certaines souches de bacilles tuberculeux aviaires, peuvent livrer des éléments filtrables.

Ninni (183) a démontré l'existence des formes filtrantes par inoculation dans les ganglions des cobayes, et a même obtenu des cultures à partir de ces ganglions.

Macchioni, en 1932 (131) par contre, n'a pas réussi à mettre en évidence l'existence d'un virus filtrable aviaire ; les épreuves à la tuberculine, les recherches bactériologiques et histologiques ne lui ont donné que des résultats négatifs sur 32 poules inoculées, selon divers modes.

2° *Dans les organes d'animaux infectés spontanément*

Ninni (183) a montré récemment que le bacille aviaire virulent donne des filtrats toujours biologiquement efficaces quand on les prépare avec le foie ou la rate de poule tuberculeuse.

3° *Dans les organes d'animaux infectés expérimentalement*

Ninni (183) inocule quelques milligrammes de bacille aviaire pathogène à des cobayes par voie ganglionnaire ; il sacrifie ces animaux 20 à 30 jours après l'injection et prépare des filtrats avec une émulsion de foie ou de rate de ces cobayes dans l'eau salée à 5 pour cent.

Il trouve dans les ganglions des bacilles acido-résistants qu'il isole en culture.

Ninni fait remarquer que les cobayes inoculés avec le bacille aviaire par voie ganglionnaire, font une forme septicémique type Yersin, caractérisée au début par la présence de formes bacillaires dans le foie et la rate, plus tard, par des granules libres sans bacilles. Ce dernier stade est le plus propice à la mise en évidence des formes filtrantes.

D) LE B. C. G.

Dans les cultures du B. C. G. :

De Sanctis Monaldi (248) en 1931 a mis en évidence les formes filtrantes dans les cultures de B. C. G. dans 12,5 pour cent des cas. Il a remarqué que les cultures sur milieu de Sauton, et âgées de 7 jours, sont plus riches en formes filtrantes que les produits pathologiques (pus) obtenus par inoculation de fortes doses de B. C. G. Les bacilles acido-résistants qui en dérivent dans l'organisme du cobaye inoculé par voie intraganglionnaire, se trouvent dès la quinzième heure.

Nègre et Valtis (165) ont inoculé sous la peau des cobayes des filtrats de culture de B. C. G. sur milieu de Sauton, âgés de 7 jours et traité ensuite ces cobayes par des injections répétées d'extrait acétonique de bacilles de Koch virulents. Ils ont trouvé des bacilles acido-résistants dans les ganglions de ces animaux.

Balazet (26), *Sabatucci* (227) par contre, n'ont pas pu mettre les formes filtrantes du B. C. G. en évidence.

Les cultures de B. C. G., comme celles de bacilles virulents, peuvent renfermer des éléments filtrants. Une question très importante nous apparaît ici. Le sujet qui a reçu du B. C. G. a-t-il des formes filtrantes de ce bacille avirulent dans ses organes ? Si oui, comment dif-

férencier ces formes filtrantes de celles émises par un bacille virulent dans le diagnostic de la tuberculose atypique ?

E) BACILLES PARATUBERCULEUX

Bien que l'étude des formes filtrantes des bacilles paratuberculeux ne fasse pas partie intégrante de notre travail, nous l'envisageons cependant.

De Potter (210) le premier en 1924 a étudié la filtrabilité des bacilles paratuberculeux et réussi à les mettre en évidence.

Valtis et Morin (292) en 1926, émulsionnent une culture de bacilles de Johnne qu'ils filtrent sur Chamberland L 2 et inoculent à des rats blancs, par voie péritonéale. L'autopsie ne laisse voir aucune lésion, mais les frottis de rate, d'épiploon, de ganglions trachéo-bronchiques contiennent des bacilles en assez grande abondance.

Ielin (112) en 1927, a ensemencé des filtrats de bacilles de Timothée en bouillon glycérimé, et a vu apparaître des bacilles qui devinrent acido-résistants au troisième passage.

Markianos (140) en 1929, filtra des organes de rats morts de lèpre et étudia le développement du virus filtrant avant sa transformation en bacilles de Stéphaniski, dont il retrouva les formes acido-résistantes, au bout de deux mois.

Ninni (178), en 1931, démontre l'existence des formes filtrantes des bacilles paratuberculeux de diverses souches, par inoculation de filtrat dans les ganglions lymphatiques du cobaye et obtient même des cultures à partir des ganglions des cobayes inoculés. Il constate même que la culture est plus souvent positive que l'examen direct des ganglions inoculés et que les filtrats de culture sur pomme de terre glycérimée sont plus riches

en formes filtrantes que ceux préparés à partir de cultures sur milieu de Sauton.

Vaudremer, Sezary et Mlle Brun (301) en 1932, ont filtré une rate lépreuse humaine et obtenu par culture le développement du bacille de Hansen.

Cantacuzène et Longhin (53) ont obtenu le même résultat, mais en appliquant la méthode *Van Deinse*, pour le virus tuberculeux. Ils ont inoculé un filtrat de lépreme humain dans le péritoine de rats traités par le phosphate de chaux et ont retrouvé, deux mois après l'inoculation, les bacilles de Hansen, acido-résistants, dans l'épiploon et la rate des animaux.

Ces observations nous montrent que les bacilles paratuberculeux ont des formes filtrantes ; les paratuberculeux pathogènes comme les bacilles de Hansen, de Stéphanski, et de Johnne ont été naturellement les plus étudiés, mais, à côté de ceux-ci, nous avons de nombreux paratuberculeux communs dans la nature : bacille de Moeller dans le fumier, bacille de Korn, Pétri, Rabinowitch, Tobler dans le lait et le beurre, bacille de Timothée dans la phléole.

Ces bacilles, par leur forme et leur acido-résistance, gênent les recherches bactériologiques faites pour identifier le bacille de Koch ; leurs formes filtrantes, si elles existent vraiment, ne gêneront-elles pas, à nouveau, les bactériologistes ? Seront-elles décelées par les mêmes méthodes que les formes filtrantes du virus tuberculeux ?

Pourra-t-on les différencier par leur pouvoir pathogène ? Nous verrons que le pouvoir pathogène des formes bacillaires issues du virus tuberculeux filtrant, est très variable et très faible.

Aurons-nous une possibilité de les différencier par les

cultures ? A part le bacille de Johne et le bacille de la lèpre, les paratuberculeux se cultivent facilement. Se cultiveront-ils aussi bien à partir de leurs formes filtrantes ?

CHAPITRE III

Propriétés des formes filtrantes

Les propriétés des formes filtrantes du virus tuberculeux, à part leurs propriétés pathogènes, sont mal connues, et cela pour deux raisons : les formes filtrantes sont invisibles et elles ne peuvent être isolées. Aussi, les études qui ont été faites portent à la fois sur les liquides ou les organes qui les renferment et ne donnent, par suite, que des résultats imprécis.

D'autre part, les résultats obtenus sont difficilement comparables, car les auteurs travaillaient sur des produits très divers : filtrat de culture, filtrat de produits pathologiques d'animaux infectés naturellement ou expérimentalement, produits pathologiques non filtrés, cultures très différentes suivant le type de bacille, la virulence, l'âge, le milieu de culture.

Enfin, les expérimentateurs recherchaient la vitalité des formes filtrantes par des méthodes très différentes.

Dans ce chapitre, nous envisagerons la résistance des formes filtrantes du bacille tuberculeux aux agents mécaniques, physiques et chimiques.

1° RÉSISTANCE AUX AGENTS MÉCANIQUES

a) Action du temps

Fontes, dans ses recherches sur la culture in-vitro des éléments filtrables tuberculeux, a observé qu'un filtrat de culture de bacille humain en eau de pomme de terre glycinée, après un délai de conservation de trois mois dans des tubes stériles, montra vingt jours après

l'addition d'un tiers de sang frais défibriné de cobaye, le développement d'un petit bâtonnet diphtéroïde Gram positif, non acido-résistant. Cette culture se reproduisit ensuite jusqu'à la quatrième génération.

Arloing et Dufourt (12) signalent que le virus tuberculeux filtrant se conserve dans les *produits pathologiques* (crachat et pus d'abcès froid) pendant 43 jours, à la température du Laboratoire et à l'abri de la lumière, dans des flacons bouchés. Par opposition, ces auteurs font remarquer qu'on trouvait dans les crachats, des bacilles tuberculeux, deux mois plus tard.

Nasta, Jovin et Blechmann (152) montrent la labilité des formes filtrantes au sein de l'organisme du cobaye chez lequel, après 30 à 40 jours, il n'est plus capable de déterminer la maladie toxique, malgré une exposition aux rayons X ; le pouvoir pathogène est déjà très atténué après vingt jours.

b) Action des ultra-pressions

Basset et Machebœuf (27) ont étudié récemment à l'aide de presses hydrauliques très puissantes, l'effet des pressions très élevées (jusqu'à 20.000 atmosphères en milieu liquide) sur les bactéries, les diastases et les toxines. Ils ont constaté que les bactéries non sporulées (bacille de Koch, bacille typhique, staphylocoques) sont tuées assez rapidement par des pressions de 6.000 atmosphères, tandis que les bactéries sporulées (*Bacillus subtilis*, par exemple) ont résisté à toutes les pressions ; leurs spores ont encore germé parfaitement après avoir subi, pendant 45 minutes, une pression de 17.600 atmosphères.

Basset et Machebœuf ont constaté aussi que les diastases et les toxines microbiennes sont résistantes à la pression.

Ces auteurs ont vu que le bacille de Koch ne résistait

pas aux pressions. Il serait peut-être intéressant de connaître l'effet de ces ultra-pressions sur un filtrat tuberculeux.

Si le filtrat conserve ses propriétés pathogènes aux fortes pressions, nous pourrions déduire que les formes filtrantes sont assimilables à des spores, que leur pouvoir pathogène est dû à une toxine.

Si le filtrat soumis à de faibles pressions, perd ses propriétés, nous pourrions affirmer que les formes filtrantes ne représentent pas des formes de résistance, et, de plus, que leur action pathogène n'est pas le fait d'une toxine.

2° RÉSISTANCE AUX AGENTS PHYSIQUES

a) *Action du froid*

Valtis (274) a constaté que les éléments filtrables du bacille de Koch conservent leur pouvoir pathogène pendant huit jours, à la glacière.

Nasta, *Jovin* et *Blechmann* (152) ont montré qu'un séjour de trente jours à la glacière paraît être la limite de résistance du pouvoir pathogène des formes filtrantes.

b) *Action de la chaleur*

Nasta, *Jovin* et *Blechmann* (152) ont exposé un filtrat d'urine bacillifère à une température de 60 degrés ; après un quart d'heure, le pouvoir pathogène était le même qu'au début ; après une heure, il était sensiblement atténué. Après une heure et demie de chauffage, le pouvoir pathogène avait presque complètement disparu.

Popper et *Raiteanu* (206) ont remarqué que les filtrats de produits tuberculeux chauffés une heure à 60°, pendant trois jours, avaient perdu tout pouvoir pathogène pour le cobaye.

Stolzova (263) a constaté que les formes filtrantes ne résistent pas dix minutes à 95 degrés.

c) *Action des courants électriques
à haute et basse tension*

Arloing et Dufourt (11) ont étudié, selon la méthode de *Gluzet, Chevallier et Kofmann* (58) l'action des courants électriques sur les filtrats de produits tuberculeux humains (crachats et pus d'abcès froid) et ont constaté une diminution de leur activité pathogène. Cette diminution se traduisit, chez les cobayes inoculés avec ce filtrat, par un allongement de la période ante-allergique, un raccourcissement de la période allergique, une diminution de la sensibilité à la tuberculine.

Arloing et Dufourt font remarquer que le filtrat prélevé après traitement par des courants à basse tension au pôle négatif, est plus atténué que le filtrat prélevé au pôle positif.

d) *Action des rayons ultra-violets*

Arloing et Dufourt (11) ont inoculé des filtrats irradiés à des cobayes, et ils ont constaté que l'irradiation allongeait la période ante-allergique et atténuait la réaction à la tuberculine, seulement positive, avec une dilution au dixième.

Nasta, Jovin et Blechmann (153) ont remarqué que les filtrats perdaient leur pouvoir pathogène, après une exposition de vingt à quarante minutes aux rayons ultra-violets.

3° RÉSISTANCE AUX AGENTS CHIMIQUES

a) *Action des antiseptiques*

Nasta, Jovin et Blechmann ont étudié l'action du sublimé. Un filtrat mis en contact avec une solution de

1 pour 1.000 et même 1 pour 100, pendant six heures, n'a plus de propriétés pathogènes.

b) *Action des solvants chimiques*

Machebœuf, Sandor et Ninni (132) ont émulsionné des bacilles vivants dans de l'eau salée isotonique ou hypertonique, puis ils ont filtré et étudié sur ce filtrat l'action solvante de l'éther, de l'alcool et de l'eau.

La solution éthérée de l'extrait lipoidique total du filtrat donne, par évaporation, un résidu qui, après déshydratation parfaite, n'est que partiellement soluble dans l'éther anhydre. L'eau dissout une partie du résidu insoluble dans l'éther, mais il reste une fraction insoluble dans l'éther et dans l'eau, qui se dissout bien dans l'alcool. Cette fraction alcoolo-soluble est peu abondante (quelques centigrammes par litre de filtrat) mais c'est elle qui possède le pouvoir antigène in-vitro que présentait le filtrat bacillaire. Les fonctions éthéro et hydro solubles ne possèdent aucun pouvoir antigène in-vitro.

Ne faut-il pas rapprocher cette fraction alcoolo-soluble de l'extrait méthylique de *Boquet et Negre* ?

CHAPITRE IV

Mise en évidence des formes filtrantes du bacille tuberculeux

Sur quel principe peut-on baser la mise en évidence des formes filtrantes ?

Les formes filtrantes sont invisibles. L'examen direct du filtrat ne doit pas être envisagé bien qu'il permette de vérifier que la filtration est bien faite, qu'il n'y a pas de forme bacillaire, et, de plus, il pourra nous montrer quelquefois la présence d'autres éléments.

Les formes filtrantes sont pathogènes, mais à des degrés très variables et souvent cette propriété est très lente à se manifester, comme nous le verrons dans le chapitre « *Symptômes et lésions* ».

Les formes filtrantes représentent une phase dans la biologie du virus tuberculeux, et, bien que nous ne connaissions pas toutes ces phases, nous ferons de cette propriété la base de nos recherches. Nous chercherons à faire évoluer la forme filtrante vers la forme bacillaire caractéristique par sa morphologie et ses affinités tinctoriales. Pour obtenir cette évolution, nous avons deux moyens théoriques en notre possession : l'ensemencement sur un milieu de culture favorable et l'inoculation à des animaux réceptifs.

Les formes filtrantes sont douées de propriétés antigènes. Nous pourrions étudier, tant au point de vue scientifique qu'au point de vue clinique, les réactions allergiques des sujets infectés par les formes filtrantes.

1° EXAMEN DIRECT DU FILTRAT

Fontes filtre du pus de cobaye inoculé de bacilles de Koch humain et colore par la méthode de Gram, après centrifugation. Il constate « l'existence de granulations et de détritrus de bacille que ne révélait pas le Ziehl-acide azotique au tiers ».

Lucksch (130) a vu dans les filtrats des granulations acido-résistantes et Gram positives, semblables à celles que l'on observe dans les crachats de certains tuberculeux.

De nombreux auteurs ont refait ses expériences, sans jamais arriver à apercevoir le moindre élément dans leur étalement. D'ailleurs, quelle serait la valeur de cette méthode ?

Au point de vue clinique, pour les formes filtrantes, comme pour les microbes, il ne suffira pas de dire que nous trouvons des formes filtrantes, il faudra préciser leur action pathogène, leur virulence.

Au point de vue bactériologique seul, la question devient intéressante et nous la retrouverons dans la « *Pathogénie de la filtration.* »

2° CULTURE DES FORMES FILTRANTES

a) Culture *in-vitro*

1° Conservation des formes filtrantes dans leurs filtrats.

Fontes (94) a conservé pendant trois mois dans des tubes stériles des filtrats de culture de tuberculose humaine en eau de pomme de terre glycinée. Ces tubes sont demeurés stériles. Il additionna alors chaque tube d'un tiers de sang frais et défibriné de cobaye et vit apparaître dans un tube, entre le vingtième et le trentième jour après l'addition de sang, un petit bâtonnet diphtéroïde, Gram positif, non acido-résistant.

Bezançon et *Hauduroy* (33) constatèrent dans un filtrat laissé à 37°, l'apparition de formes mycéliennes analogues à celles que *Bezançon* et *Philibert* (33) ont observées sur les coupes de voiles de bacilles de *Koch* ; mais *Fessler* (93) et *Nakajo Goroku* (144) pensent, au contraire que les images mycéliennes et granulaires obtenues par *Bezançon* et *Hauduroy* ne sont que des précipités de peptone que l'on ne voit plus si on prépare les milieux de culture avec la peptone purifiée *Roche*.

Kirchner (121) constate au bout de quatorze jours dans un tube contenant un produit tuberculeux filtré à deux reprises, sur bougie, un dépôt médiocre dans lequel il trouve des formes non-acido-résistantes et quelques bâtonnets acido-résistants. *Kirchner* a inoculé ce filtrat à deux cobayes qui sont morts 13 et 18 jours plus tard, avec les signes d'une intoxication et quelques bacilles acido-résistants dans leurs ganglions.

Ces trois observations sur le développement des for-

mes filtrantes conservées dans leurs filtrats, sont les seules que nous connaissons. Nous avons tenu à les signaler pour montrer la différence entre les formes filtrantes du bacille tuberculeux et les formes filtrantes de nombreuses bactéries (Typhique, paratyphique, colibacille, streptocoque....) Les cultures de celles-ci, additionnées de leur bactériophage anti pendant un certain temps, puis filtrées et conservées dans leur filtrat, se développent toujours, comme l'a montré *Hauduroy*.

Les formes filtrantes du bacille tuberculeux ne se développent pas dans leur filtrat. Faut-il invoquer l'absence de bactériophage du bacille tuberculeux ?

2° *Ensemencement direct des filtrats sur un milieu de culture*

En 1923, *Vaudremet* (298) obtint le premier une culture à partir d'un filtrat. Il utilisait des cultures de bacilles de Koch ensemencées en profondeur dans du bouillon de pomme de terre et repiquées régulièrement, dans les mêmes conditions.

A chaque repiquage, il filtra la culture précédente sur L₃ et ensemença le filtrat sur bouillon de pomme de terre et sur le milieu de Pétroff. Les premiers filtrats donnaient naissance, dans les deux milieux, en une huitaine de jours, à des colonies de bacilles acido et alcool-résistants, qui apparaissaient au fond des tubes sous forme de petits points brillants. Mais, après une quinzaine de repiquages, les filtrats ne poussèrent plus sur le milieu de Pétroff, mais seulement en bouillon de pomme de terre.

Hauduroy et *Vaudremet* (105) réussirent des cultures à partir des filtrats de culture en milieux glycélinés.

Durand a ensemencé sur le milieu de *Dorset* le filtrat d'une émulsion de pus d'un chancre d'inoculation

et a obtenu, en vingt jours, une culture de bacilles acido-résistants.

Valtis et Saenz (291) filtrent un voile âgé de 15 jours de culture de bacilles humains récemment isolés d'une lésion tibiotarsienne et ensemencent en surface ce filtrat sur un milieu composé d'œuf, de sérum frais de lapin et d'extrait de globules rouges de bœuf. Ils obtiennent un léger trouble en surface au neuvième jour et trouvent dans les frottis de nombreux bacilles longs, granuleux et acido-résistants.

Mlle Fejgin (89) sur cinq filtrats de produits tuberculeux humains (rate et ganglions) et douze filtrats de culture sur milieu liquide (3 souches humaines et une souche bovine) ensemencés sur bouillon de pomme de terre de *Vaudremer*, additionné de glycérine, réussit à obtenir trois souches microbiennes repiquables en série, issues d'une souche bovine, d'une souche humaine, et la troisième, d'un filtrat de rate de sujet mort de tuberculose.

Panek et Zakharoff (190) à partir de filtrats d'organes de cobayes tuberculeux, traités par des injections de tuberculotensine, qui aurait la propriété de provoquer le polymorphisme du virus tuberculeux dans l'organisme du cobaye, ont obtenu les cultures sur divers milieux usuels, en particulier, en bouillon Martin additionné de sérum de bœuf et en milieu de *Besredka*. Ces cultures étaient formées de bacilles acido-résistants fins et granuleux, disposés en amas, et de diplocoques qui étaient Gram positif ou négatif.

C. Ninni (183) a récemment démontré que l'ensemencement sur les milieux à l'œuf et à l'asparagine, permet de mettre en évidence les formes filtrantes du bacille tuberculeux dans les organes des fœtus et des nouveau-nés des femelles gravement infectées par la tuberculose, ou inoculées avec du filtrat de bacille convenablement

préparé. Il ajoute qu'à l'examen microscopique des cultures, on constate la présence de bacilles acido-résistants.

Ceux-ci sont peu nombreux quand on ensemeence les organes de nouveau-nés ou de fœtus, mais ils sont très nombreux quand on ensemeence les organes de cobaye de passage ; nous retrouverons cette méthode de culture indirecte, ultérieurement.

Tout récemment *Couvellaire, Valtis, Lacomme et Van Deinse* ont obtenu des résultats identiques par ensemeencement direct de sang prélevé par ponction de la fontanelle antérieure chez les nouveau-nés, issus de femmes tuberculeuses et séparés de leur mère, dès leur naissance.

Loewenstein a établi une technique pour la mise en évidence des formes filtrantes dans le sang. Quelques auteurs l'ont déjà appliquée, en particulier *Urozoiti* (270).

3° *Introduction d'un sac de collodion contenant des bacilles, dans un milieu de culture liquide*

Sanarelli et Alexandrini (239) dans le but de démontrer que les formes filtrantes du virus tuberculeux traversent in-vitro les ultrafiltres, ont introduit des sacs de collodion, remplis à demi de bacilles tuberculeux, provenant de jeunes cultures sur pomme de terre glycécinée, dans un milieu nutritif approprié : liquide de Sauton ou bouillon glycéciné.

Ils ont gardé ces tubes pendant plusieurs semaines à l'étuve, puis, ont inoculé le liquide des tubes à des cobayes. Ces animaux ont fait une tuberculose atypique, ce qui prouve que les formes filtrantes ont traversé les parois du sac.

Ces auteurs, dans la première partie de cette expérience, réalisent une culture in-vitro, et même une culture très caractéristique. Les formes filtrantes traver-

sent constamment la paroi du sac immergé et passent dans le liquide ; l'ensemencement est continu.

Malgré ces conditions, très favorables, semble-t-il, ces auteurs constatent que le liquide du tube extérieur au sac, même après un long séjour à l'étuve, reste toujours limpide. « Une seule fois, nous avons constaté, disent-ils, dans un tube, après vingt six jours à l'étuve, une légère opalescence, à peine visible à la lumière électrique réfléchie, dans une chambre obscure ». « L'examen microscopique révéla, en effet, dans le Sauton, la présence de granulations très menues, isolées ou réunies en petits amas, ou en chaînettes minuscules, parmi lesquelles on décéla quelques éléments bacillaires, faiblement acido-résistants. Mais, au bout de peu de jours, le liquide se montra à nouveau limpide, et on n'y a plus décelé de granulations ».

Faut-il rapprocher ce phénomène étrange de « Culture labile » du phénomène analogue constaté avec les filtrats de culture de certaines bactéries qui ont subi l'action de leur bactériophage anti ?

4° Ensemencement direct des filtrats sur cultures de tissus

Sepelli et Ravasini (253) obtiennent, d'après la méthode de Carrel, des cultures de tissus ganglionnaires en partant de ganglions lymphatiques de cobayes adultes et de leucocytes de poulets. Ils ensemencèrent ces cultures avec des filtrats de culture de bacille tuberculeux humain et aviaire, et virent apparaître sur ces tissus, huit à dix jours après, des formes filamenteuses, non acido-résistantes, semblables aux formes mycéliennes décelées par Vaudremer, puis des formes bacillaires acido-résistantes. Ils vérifièrent que les formes filtrantes se développent sans déterminer de réaction spécifique sur les cellules de culture.

Hou (111) a aussi obtenu, en 1928, le développement de formes filtrantes sur des cultures de tissus humains, laissées en contact avec la paroi d'un sac de collodion, contenant une souche de bacilles tuberculeux.

Policard et Dufourt (204) ont étudié l'influence de l'introduction de filtrat de culture en eau peptonée de bacilles humains ou aviaires dans des cultures de tissus pulmonaire d'embryon de poulet âgées de deux semaines. Selon ces auteurs, l'addition d'une grande quantité de filtrat (parties égales de filtrat et de culture) arrête le développement des tissus ; au contraire, l'addition de quelques gouttes de filtrat entraîne une augmentation du nombre des Karyocinèses. L'interprétation de cette observation est difficile. Cette action est-elle spécifique ? N'est-elle pas due à la simple addition d'un nouveau produit dans la culture ?

En résumé, la culture in-vitro des formes filtrantes quel que soit le procédé employé, paraît être difficile à obtenir. Elle n'offre pas, jusqu'à présent, d'intérêt pratique.

Aucun auteur n'a pu affirmer avoir obtenu in-vitro des cultures directes, durables, et repiquables. Cependant, les quelques développements obtenus ont permis de trouver des granulations, des formes filamenteuses, et même quelques formes bacillaires : résultats importants au point de vue scientifique, puisqu'ils montrent déjà la transformation de la forme filtrante en forme bacillaire par le stade de granulation.

b) Culture in-vivo

On a décrit de nombreux procédés qui permettraient de réaliser de véritables cultures in-vivo : inoculation du filtrat dans le canal rachidien De Sanctis Monaldi (245) ou dans les ganglions lymphatiques — Ninni

(175). Nous étudierons ces méthodes au chapitre « *Inoculation* ».

Nous signalerons ici une technique qui réalise vraiment une culture « in-vivo », bien qu'elle n'ait pas été utilisée par son auteur dans ce but. Tous les savants intéressés par les travaux de *Vaudremer* sur les formes filtrantes du bacille de Koch, étudiaient surtout la mise en évidence et le pouvoir pathogène ; quant aux propriétés biologiques de ces éléments, elles étaient recherchées secondairement.

Manfredi et *Perrino* (136) ont utilisé les premiers les sacs de collodion pour mettre en évidence le virus tuberculeux filtrable ; ils ont cultivé des bacilles tuberculeux dans du bouillon glycérimé additionné de saponine à 1 pour cent.

L'addition de cette substance, déjà utilisée par *R. Arima*, *Aoyama* et *Ohnava* pour atténuer les bacilles tuberculeux, facilite la production des formes filtrantes et par suite, leur diffusion.

Manfredi et *Perrino* ont ensuite filtré leur culture et enfermé ces filtrats dans des sacs de collodion qu'ils ont introduit dans le péritoine de cobayes. Ces animaux sacrifiés deux à trois mois plus tard, ont montré une réaction ganglionnaire. Ainsi, l'existence des formes filtrantes et leur passage à travers une paroi de collodion, étaient démontrés.

D'autre part, *Manfredi* et *Perrino* avaient trouvé, de ce fait, en 1929, une technique de culture in-vivo des formes filtrantes.

Ils introduisaient un sac contenant un filtrat de culture dans le péritoine d'un animal ; la paroi du sac se laisse traverser par les sucs organiques ; les formes filtrantes trouvent donc à l'intérieur du sac un milieu nutritif organique ; il suffirait de prélever le sac après un séjour variable dans le péritoine, pour voir les diffé-

rentes phases du développement des formes filtrantes.

Comme objection à cette méthode, il faut indiquer que les formes filtrantes traversent les parois du sac. Ceci est démontré, mais l'expérience prouve aussi que tous ces éléments ne traversent pas la paroi. Ceux qui restent dans le sac évoluent, et cette évolution les empêchera dès lors de sortir et les obligera à se développer dans cette cavité. Aussi, l'examen du liquide enfermé dans le sac pratiqué pendant un certain temps, pourrait démontrer l'évolution des formes filtrantes.

Sanarelli et *Alessandrini* (239) toujours dans le but de démontrer le passage des formes filtrantes et leur pouvoir pathogène ont employé la même technique à la même époque, mais ils ont introduit la culture pure et non pas le filtrat dans le sac de collodion ; les formes filtrantes traversaient la paroi ou restaient dans le sac. Il était difficile de les retrouver dans l'organisme et impossible de travailler avec le liquide du sac. Aussi, *Alessandrini* et *Sanarelli*, dans des recherches plus récentes sur le développement des formes filtrantes, ont mis au point une nouvelle technique que l'on peut appeler « *Culture in-vitro et in-vivo* ».

c) *Culture in-vivo, puis in-vitro*

Sanarelli et *Alessandrini* (239) préparent un double sac, c'est-à-dire deux sacs que nous supposerons sphériques et de volumes inégaux, le plus petit situé à l'intérieur du grand ; de cette façon, ils forment deux loges indépendantes, une loge centrale qui renfermera la culture du bacille et une loge périphérique qui contiendra du liquide de Sauton ou du sang défibriné de lapin.

Ce double sac, ainsi préparé, est introduit dans le péritoine de cobayes ou de lapins.

Les bacilles de la loge centrale donnent des formes

filtrantes qui traversent la paroi et arrivent dans le milieu de Sauton ; elles restent dans la loge périphérique, mais elles peuvent traverser la paroi externe pour gagner la cavité péritonéale.

La paroi externe du sac est traversée par la sérosité péritonéale ; la loge externe renferme du liquide de Sauton mélangé de sérosité péritonéale. Les formes filtrantes qui pénètrent dans cette loge trouvent donc un liquide nutritif, à la fois synthétique et organique ; la culture est donc in-vivo in-vitro.

Il suffit de prélever ces sacs dans le péritoine, à des intervalles variables et d'examiner après centrifugation et coloration le liquide du sac externe pour observer le développement des formes filtrantes.

Ainsi exposée sommairement, cette technique semble favorable ; voyons les résultats.

Sanarelli et Alessandrini ont retiré de la cavité péritonéale ces doubles sacs, après des séjours variables.

Selon ces auteurs, la loge externe renferme toujours un liquide clair, transparent, non coloré, mais qui montre après centrifugation à très grande vitesse, et coloration, de petits éléments homogènes ou granuleux, globuleux ou coccoïdes ou même des formes bacillaires, mais ces éléments sont Gram négatifs et jamais acido-résistants.

Ils ont trouvé ces formations en petit nombre dans les sacs qui ont séjourné quatorze jours dans le péritoine, mais ils les trouvent beaucoup plus abondants si le séjour a été plus long : 25 à 74 jours.

Pour ces auteurs, ces formations représentent « selon toute probabilité, les premiers aspects visibles des microbes issus des éléments visibles de l'ultravirus tuberculeux » et ils les appellent les « Protogènes Tuberculeux ».

Sanarelli et Alessandrini ontensemencé le liquide de

la loge externe et n'ont obtenu que trois fois des macrocultures après 35, 36 et 54 jours à l'étuve à 37° sur milieu de Pétroff, avec le liquide de double sac resté 14, 30 et 22 jours dans le péritoine de lapin.

A côté de ces résultats positifs, *Sanarelli* et *Alessandrini* ont obtenu des cultures « partielles ou pour mieux dire éphémères », caractérisées par l'apparition, au bout de 15 à 30 jours d'étuve, de zones opaques, à bords réguliers, dans lesquelles on trouve des granulations homogènes et de très petits bacilles isolés ou groupés en amas Gram négatif et non ou faiblement acido-résistants, mais ces cultures primitives disparaissent en peu de jours et ne sont pas repiquables. *Sanarelli* et *Alessandrini* rapprochent ce phénomène étrange des cultures non apparentes et éphémères des observations analogues de lyse faites par *Valtis* et *Saenz* (229), *Sancitis de Monaldi* et *Valtis* (291), *Ninni* (181) dans leurs essais de cultures des formes filtrantes.

Cette technique est surtout intéressante au point de vue scientifique. Elle a permis de faire plusieurs constatations que nous rapporterons brièvement. Tout d'abord, *Sanarelli* et *Alessandrini* ont remarqué que la sérosité péritonéale, vu son alcalinité, n'est pas favorable à la culture du bacille de Koch ; les doubles sacs, en raison de leur volume, doivent être introduits, de préférence, dans le péritoine de lapins. Le lapin se montre peu sensible aux bacilles bovins et encore moins à leurs formes filtrantes ; enfin, le bacille tuberculeux semble perdre son acido-résistance dans les sacs de collodion.

En résumé, cette méthode semble peu favorable, jusqu'à présent, à la mise en évidence des formes filtrables ; elle est délicate, elle donne des résultats tardifs, et ne permet pas de trouver de bacilles acido-résistants,

mais elle semble très propice aux recherches sur la biologie du virus tuberculeux.

d) *Culture in-vivo et in-vitro*
Culture indirecte de Ninni

Comme nous le verrons au chapitre « *Inoculation* » il est difficile de mettre en évidence les bacilles tuberculeux dans les frottis d'organes d'animaux infectés par les formes filtrantes, mais de nombreux auteurs parmi lesquels nous citerons : *Vaudremer*, *Mlle Togounoff*, *Nègre*, *Vallis*, *Saenz*, *Vascellari* ont obtenu des cultures par ensemencement de la pulpe des organes d'animaux inoculés. En partant de ces constatations, *Ninni* (177) a décrit une technique de culture indirecte des éléments filtrables.

Culture in-vivo : on inocule le filtrat dans les ganglions lymphatiques.

Culture in-vitro : on ensemence le suc des ganglions prélevés après un certain temps, sur des milieux de culture, en particulier sur le milieu de Lœwenstein.

Les nombreuses applications que *Ninni* a entreprises, lui permettent de conclure :

Les formes qui dérivent in-vivo du virus filtrable peuvent se multiplier in-vitro sous l'aspect de bacilles acido-résistants typiques dans les milieux à l'œuf et à l'asparagine et former des microcolonies, parfois même des macrocolonies, à condition que les filtrats proviennent de produits tuberculeux qui contiennent des formes filtrantes nombreuses et en pleine activité.

On obtient des microcolonies d'autant plus souvent que le prélèvement de l'organe a été effectué plus tardivement chez les animaux inoculés avec les filtrats, et surtout chez les animaux de passage. Pour l'ensemencement, il suffit d'employer les ganglions lymphatiques

directement inoculés, les ganglions trachéo-bronchiques ou la rate qui serait « le plus pur et le plus vaste réservoir d'ultravirus ».

Les filtrats particulièrement favorables au développement des microcolonies, sont ceux que l'on prépare à partir du foie ou de la rate de cobayes tués ou morts de tuberculose miliaire aiguë et ceux qui proviennent de culture de bacilles tuberculeux en profondeur, dans le bouillon glycérimé (dix résultats sur treize filtrats).

Enfin *Ninni* recommande de pratiquer vers le dixième jour l'examen microscopique du produit de raclage de la surface du milieu nutritif et fait remarquer que le « raclage de la surface active le développement » ; l'ensemencement mobilise les microcultures ; de cette façon, la culture est visible et repiquable vers le vingtième jour.

CONCLUSION

Cet exposé nous montre tout d'abord que les méthodes utilisées dans le but de réaliser la culture des formes filtrantes sont très nombreuses et variées. Les résultats fournis par ces méthodes sont rarement positifs.

Au point de vue scientifique, les cultures nous montrent l'évolution des formes filtrantes vers la forme bacillaire et permettent de l'étudier.

Au point de vue de la mise en évidence des formes filtrantes, la culture directe, toujours difficile et irrégulière, n'est pas intéressante avec les milieux de culture actuels. Seule, la culture indirecte de *Ninni* semble favorable, et nous la comparerons aux méthodes par « *Inoculation* » que nous allons étudier.

3° INOCULATION DES FORMES FILTRANTES

L'inoculation de filtrat tuberculeux à des animaux sensibles de Laboratoire, n'entraîne pas l'évolution d'une tuberculose classique, mais seulement l'apparition de lésions très discrètes et la présence de formes bacillaires dans les ganglions, après un temps plus ou moins long et pendant une période variable.

Nous n'étudierons pas en détail les symptômes et les lésions qui feront l'objet d'une autre partie de ce travail. Nous signalerons uniquement les différentes méthodes employées avec leurs avantages, au point de vue du diagnostic.

a) *Inoculation unique de filtrat à des animaux normaux*

Cette méthode peut être réalisée par différentes voies que nous allons envisager successivement :

a) *Voie sous-cutanée.*

La voie sous-cutanée a été très utilisée au début, notamment par *Fontes, Philibert, Vaudremer, Valtis, Sanarelli, Alessandrini*. Elle semble peu favorable car elle ne détermine qu'une infection latente caractérisée par une hypertrophie ganglionnaire temporaire et la présence momentanée de formes acido-résistantes. Au point de vue expérimental, il est important de connaître le moment où l'on a le plus de chance de déceler les bacilles acido-résistants dans les ganglions.

Oumansky et *Valtis* les voient apparaître à partir du trentième jour. *De Sanctis Monaldi* (243) conseille de les rechercher entre la quatrième et la cinquième semaine, dans un délai de trois mois au maximum.

Cette méthode donne des résultats après des recherches minutieuses, et longtemps après l'inoculation.

b) *Voie ganglionnaire.*

Divers expérimentateurs qui avaient remarqué l'affinité des éléments filtrables du virus tuberculeux pour les ganglions lymphatiques, ont pensé qu'il y aurait avantage à inoculer les filtrats directement dans les ganglions ou les cavités lymphatiques.

Ninni (175) a préconisé la voie intra-ganglionnaire. A cet effet, il inocule avec une aiguille fine 0 cc. 1 de filtrat provenant de culture jeune de bacilles de Koch (souche Vallée) ou de produits pathologiques tuberculeux dans les ganglions cervicaux du cobaye. Il prélève ces ganglions ainsi inoculés, après des temps variables. Dans des frottis de ganglions prélevés trois à cinq jours après l'inoculation, il n'a pas pu déceler de bacilles acido-résistants, mais seulement des amas de granulations acido-résistantes.

Dans les ganglions prélevés huit à quinze jours après l'inoculation, il a trouvé en moins de trente minutes d'examen des bacilles acido-résistants chez 41 pour cent des animaux inoculés ; mais les ganglions prélevés 22, 28, 35 et 52 jours après l'inoculation ne lui ont jamais permis de trouver la moindre forme bacillaire acido-résistante.

Ninni indique même que l'on obtient un pourcentage de cas positifs de 100 pour 100 si on concentre les filtrats au tiers avant de les injecter.

Cette méthode a été employée par de nombreux auteurs notamment par *de Blasio*, *de Bonis*, *de Sanctis Monaldi* (243), *Cuturi* et *Lanza* (68), *Aubertin* et *Reynes* (218), *Manfredi* et *Parrino*. Elle permet souvent de dépister les formes filtrables en quelques jours, ce qui est important en clinique, mais elle nécessite encore l'emploi des passages dans quelques cas.

c) *Voie intrapéritonéale.*

Vallis (280) considère que c'est la voie de choix, car

elle lui permet de déceler des bacilles acido-résistants dans les ganglions mésentériques dès le douzième jour après l'inoculation. Cet auteur a même constaté avec *Negre, Boquet, Mlle Certonciny* que les bacilles apparaissent libres ou phagocytés, souvent groupés en amas dès le troisième jour dans l'épiploon et les ganglions épiploïques, mais qu'ils en disparaissaient vers le huitième.

Cette voie a été utilisée par de nombreux auteurs, notamment par *Van Deinse* (70), *Lesbouyries* et *Verge* (126), *Vanucci* (295), *Vascellari* (296), *Verdina* (305).

d) *Voie intrapleurale.*

Giuliani (98) a inoculé dans la cavité pleurale droite d'un cobaye sain deux centicubes de filtrat sur Chamberland L 2 d'une culture de tuberculose humaine sur milieu de Loewenstein. L'animal est mort neuf jours après dans un état cachectique. L'examen nécropsique a montré dans ses ganglions de gros nodules et dans ses poumons, des manchons périvasculaires avec des lymphocytes et des éosinophiles nombreux.

Giuliani n'a pas pu mettre de bacilles en évidence. L'injection intrapéritonéale à des cobayes neufs, de fragments d'organes (foie, rate, poumon, ganglion) a entraîné leur mort en huit à douze jours, dans un état de maigreur très prononcé.

Cette voie n'a été utilisée, à notre connaissance, que par son auteur, et sa valeur ne peut être estimée d'après cette seule observation.

e) *Voie digestive.*

Elle a été peu employée. *Arloing* et *Dufourt* l'ont utilisée chez le cobaye et ont conclu que ce procédé était très infidèle et très inférieur à l'injection sous-cutanée.

Popper et *Raileanu* (208) ont constaté les mêmes inconvénients. Cependant, d'après les travaux d'*Arloing*

et *Dufourt* (17) sur le pouvoir infectant des filtrats de tuberculose aviaire chez les poules et les pigeons, la voie digestive est la meilleure voie à utiliser pour obtenir des lésions. Ceci nous prouve qu'il y aurait intérêt à distinguer les formes filtrantes des différents types de bacilles.

f) *Voies diverses.*

De Sanctis Monaldi, Valtis (245) injectent le filtrat dans le canal rachidien et décèlent des bacilles dans la moëlle épinière trois à quatre jours plus tard, et dans les zones hyperémiées des méninges du sixième au onzième jour.

Popper et Raileanu (208) inoculent dans le cœur.

Nakajo Goroku (144) dans les veines et les articulations.

Loddoni (128) dans l'œil du lapin.

Ces méthodes n'offrent pas l'intérêt que leurs auteurs escomptaient en retirer.

En résumé, de nombreuses voies d'inoculation peuvent être utilisées pour mettre en évidence les caractères particuliers de l'infection par les formes filtrantes vivantes du bacille de Koch. Les meilleures permettent de déceler des bacilles à l'endroit même de l'inoculation des filtrats : *Ninni et Van Deinse*.

De nombreux auteurs signalent des résultats négatifs avec toutes les méthodes ; nous en exposerons certaines raisons dans la conclusion de cette première partie.

b) *Inoculation unique de filtrat à des animaux affaiblis*

Quelques auteurs, pour rendre plus évidentes les lésions dues aux éléments filtrables, ont essayé de diminuer la résistance des animaux inoculés.

Arloing, Mouriquand, Dufourt et Mlle Schoen (22) puis *Cramarossa* (67), ont injecté des filtrats tubercu-

leux à des cobayes soumis au régime carencé en vitamines C. Ils n'ont pas obtenu de lésions plus marquées.

Nasta, Jovin et Blechmann (154) ont injecté à des lapins 5 cc de filtrat de cultures de bacilles de Koch (voiles de huit jours sur milieu de Sauton) et ont exposé, par la suite, ces animaux aux rayons X, pendant trois séances, à cinq jours d'intervalle. Les lapins ont présenté des paralysies complètes du train postérieur et sont morts en un temps très court, de quelques jours à deux semaines, avec perte de poids considérable pouvant atteindre le tiers et même plus du poids primitif de l'animal.

Ces auteurs attribuent cette « Cachexie rapidement mortelle à la maladie toxique déterminée dans l'organisme du cobaye par la multiplication rapide et l'invasion de l'organisme par le virus filtrable, grâce à la leucopénie et par conséquent à l'inhibition de l'appareil phagocytaire de défense due à l'action des rayons X. »

Remarquons que ce procédé se prête à un diagnostic bactériologique précoce et très sensible des cas suspects d'infection à virus filtrable.

Valtis, Negrè, Boquet et Mlle Certoncinj (282) signalent que la production intercurrente d'une suppuration locale, non spécifique, provoquée par l'inoculation des éléments filtrables, favorise la récupération du pouvoir nosogène de ceux-ci. Nous verrons l'importance de cette constatation quand nous étudierons la méthode de *Van Deinse*.

c) Méthode des « Passages »

Un autre procédé utilisé dans le but de rendre les éléments filtrables plus virulents, et par suite d'exalter leur multiplication et leur régénération à l'état bacillaire, fut la méthode dite des « Passages ».

La technique adoptée fut la suivante :

Inoculer plusieurs cobayes avec des formes filtrantes. — Attendre la mort des cobayes qui font la forme cachectisante, et sacrifier les autres un temps variable, mais assez long, après l'inoculation. — Broyer leurs organes, même sains, en apparence, et inoculer cette émulsion à d'autres cobayes, soit sous la peau, soit par voie intra-ganglionnaire. Au cours des passages, la virulence peut s'exalter, mais cette exaltation est, en général, très lente à se produire.

Fontes et Gramarossa l'ont observée une fois après 2 passages.

Durand, Benda, Kourilsky : une fois après 3 passages.

Panek, Van Deinse : 2 fois après 4 passages.

Fontes a même obtenu une fois un chancre d'inoculation.

Au point de vue du diagnostic, nous remarquerons que les formes acido-résistantes ne sont pas plus nombreuses dans les organes au fur et à mesure que le nombre des passages augmente, mais toutefois, on les trouve plus facilement après passage dans les organes ou les ganglions, si elles ne disparaissent pas complètement, comme de nombreux auteurs l'ont constaté, en raison de la labilité des formes filtrantes.

Cette méthode offre certainement de grands avantages pour l'étude de la récupération du pouvoir pathogène du virus tuberculeux filtrable, mais, pour la mise en évidence des formes filtrantes, il semble qu'on soit actuellement en possession de méthodes plus rapides et plus simples.

d) *Inoculations répétées de filtrat à un même animal*

Cette méthode ne semble pas avoir été souvent employée bien qu'elle ait donné un résultat très curieux

à *Durand et Vaudremer* (80) quand ils l'ont appliquée.

Ces auteurs traitent un cobaye par sept inoculations intra-péritonéales successives à des intervalles variables, d'un centimètre cube chacune de filtrat de pus d'abcès froid. Deux mois après la dernière inoculation, l'animal présente une orchite suppurée dont le pus contenait de nombreux bacilles acido-résistants ; deux mois plus tard, il mourut avec une orchite double, fistulisée à gauche, une sérosité péritonéale abondante, de gros ganglions lombaires et des tubercules sur le foie, la rate et les poumons. Le pus de l'orchite a provoqué chez les animaux de passage une tuberculose chronique avec chancre d'inoculation.

Calmette, Valtis, Negre, Boquet (44) ont utilisé cette méthode pour démontrer le passage des formes filtrantes à travers le placenta, mais n'ont pas obtenu de résultat comparable au précédent.

Il faut remarquer que le filtrat, après sa préparation, peut être conservé, soit à la glacière, soit à l'étuve, et que, pendant ce temps, il peut subir des transformations favorables à la récupération de sa virulence.

Nous devons rapprocher cette méthode des injections répétées de filtrat de celle de *Sanarelli et Alessandrini* (239) qui consiste à introduire un sac de collodion contenant une culture de bacilles virulents dans le péritoine d'un cobaye, mais ici l'infection est continue et la souche est conservée à la température de l'organisme.

e) *Inoculation unique de filtrat
suivie d'inoculations d'extrait acétonique*

Negre et Valtis (161) pour rendre plus évidentes les lésions dues aux éléments filtrables, essayèrent d'augmenter la virulence des filtrats et utilisèrent, dans ce but, l'extrait acétonique de bacilles de Koch, car cet ex-

trait était déjà apparu à *Boquet* et *Negre*, comme étant doué de propriétés activantes sur l'évolution de la tuberculose expérimentale des animaux de laboratoire. *Negre* et *Valtis* se sont demandés si ces propriétés ne s'exerceraient pas sur les formes filtrantes qui n'ont habituellement aucun pouvoir tuberculeux, et qui, de ce fait, sont quelquefois très difficiles à mettre en évidence.

Selon ces auteurs, si, à des cobayes inoculés sous la peau ou dans le péritoine de filtrats de culture ou d'organes tuberculeux, on injecte à petites doses répétées, tous les deux ou trois jours, pendant quelque temps, de l'extrait acétonique de bacilles virulents, après la sixième injection d'extrait, on constate l'apparition, au point d'inoculation du filtrat, chez la plupart des cobayes, de ganglions caséux ou non caséux contenant des bacilles de Koch. Si on suspend les injections d'extrait, les lésions ne se généralisent pas et si on réinocule celles-ci à des cobayes sains, on obtient des lésions ganglionnaires locales, moins nettes que les précédentes.

Au contraire, si on a continué les injections, les cobayes sacrifiés après 15 injections d'extrait, montrent au point d'inoculation, des lésions ganglionnaires caséuses qui contiennent des bacilles de Koch, et qui peuvent se généraliser aux organes. Les cobayes sacrifiés trois mois après la série d'injections montrent des lésions disséminées à tous leurs organes.

Ainsi la reprise de la virulence des bacilles issus des formes filtrantes apparaît donc d'autant plus prononcée que l'action exercée sur eux par l'extrait acétonique a été plus prolongée.

Negre et *Valtis* ont essayé de remplacer les extraits acétoniques du bacille de Koch par des extraits acétoniques de bacilles paratuberculeux ou par d'autres

matières grasses (huile d'olive) ; ces substances ne possèdent pas la même action ; celle-ci, par conséquent, semble bien dûe à quelque propriété spécifique du bacille tuberculeux.

Negre et Valtis ont recherché si les injections sous-cutanées d'extrait acétonique faites à des cobayes sains, ne pouvaient pas provoquer des lésions tuberculeuses et ne seraient pas capables de faire multiplier quelques bacilles latents dans les ganglions des animaux. Les expériences furent négatives ; cependant, comme la méthode est très sensible, *Negre et Valtis* indiquent de ne faire les injections qu'avec des aiguilles spéciales et non utilisées pour des animaux tuberculeux, car on pourrait communiquer la tuberculose aux animaux traités.

Beerens (28) a utilisé cette méthode pour des produits tuberculeux (sang et liquide pleurétique) et obtenu des lésions contenant des bacilles alors que l'ensemencement et l'inoculation seule des mêmes produits restèrent négatifs.

Negre, Valtis et Van Deinse ont injecté cet extrait acétonique deux fois par semaine, pendant 2 à 3 mois, sous la peau des cobayes nés de mères tuberculeuses, et ont fait apparaître chez ces animaux des lésions ganglionnaires et des abcès contenant des bacilles. Au contraire, des cobayes sains, traités par la même méthode, sont restées indemnes, de même que les cobayes nés de mères tuberculeuses qui n'ont pas été traités.

Il semble que l'apparition de lésions soit due à l'action activante que les substances ciro-graisseuses du bacille de Koch exercent sur les éléments filtrables qui ont traversé le placenta pour envahir l'organisme des cobayes.

Ainsi, cette méthode nous semble très intéressante par sa sensibilité et par sa propriété d'exalter la viru-

lence des formes filtrantes, mais, au point de vue pratique, elle offre des inconvénients ; elle demande de nombreuses interventions et ne permet pas de conclure avant 3 à 6 semaines.

Au point de vue scientifique, elle permet d'aborder de nombreux problèmes. Nous signalerons en particulier que *Negre*, *Valtis* et *Van Deinse* (167) l'ont utilisée récemment pour étudier les caractères des souches de bacilles tuberculeux isolées de cobayes inoculés avec des filtrats tuberculeux.

f) *Inoculation intrapéritonéale de filtrat
après injection de phosphate*

Dans le but de rendre plus rapide la mise en évidence des formes filtrantes, *Van Deinse*, dans une première série d'expériences, a utilisé le procédé imaginé par le Docteur *Roux*, pour la précipitation des toxines. Il a provoqué un précipité dans les filtrats tuberculeux, par addition de phosphate disodique et de chlorure de calcium, et a injecté ce filtrat ainsi préparé dans le péritoine des cobayes. Trois jours plus tard, il a sacrifié ces animaux et trouvé sur l'épiploon et les parois du péritoine, de petits amas de pus dans le frottis desquels il a trouvé rapidement de nombreux amas volumineux de petits bacilles acido-résistants.

Van Deinse remarqua que la substance nécrotique produite par l'injection de filtrat précipité constitue un très bon milieu de culture pour les bacilles issus des formes filtrantes ; dans une deuxième série d'expériences, il essaya de provoquer artificiellement la formation de grains de pus dans le péritoine des cobayes, avant d'injecter le filtrat, afin que les formes filtrantes trouvent ainsi d'emblée un milieu favorable à leur développement in-vivo. Chez les cobayes ainsi traités et sacrifiés 3 jours après inoculation du filtrat, on trouve

dans les frottis de la substance nécrotique qui recouvre l'épiploon et le péritoine pariétal et viscéral, dans la proportion de 100 p. 100, des bacilles acido-résistants en grande quantité, isolés ou disposés en amas.

Frola (95), *Aubertin* et *Reynes* (218) n'ont pas pu confirmer les résultats de *Van Deinse*, bien qu'utilisant à la lettre sa méthode.

Pétragnani (201) prétend que cette méthode montre des « agrégats de micelles bacillaires dispersés dans le filtrat » une reconstitution morphologique d'éléments assimilables aux bacilles tuberculeux due à l'action du phosphate sur les micelles dispersées de la protéine du bacille. Selon cet auteur, on obtiendrait la même action instantanément in-vitro, ou par inoculation de filtrat chauffé à 65°.

Valtis et *Van Deinse* ont recherché si les bacilles acido-résistants, qu'ils trouvaient en amas dans la substance nécrotique, n'étaient pas « des microbes de sortie » ; ils ont constaté que chez les cobayes tuberculeux, comme chez les cobayes sains, l'inoculation de phosphate de calcium, puis d'eau physiologique stérile au lieu de filtrat, ne provoque jamais l'apparition, dans la substance nécrotique, de ces amas de bacilles formant de petites colonies qui se montrent avec un aspect si particulier après les inoculations de filtrat tuberculeux.

Ninni et *Tsiu* (182) ont repris l'étude de la méthode de *Van Deinse* et ont conclu que les éléments acido-résistants ainsi décelés sont des bacilles vrais issus des formes filtrantes.

Ils ont démontré d'une part que la méthode de *Van Deinse* est très recommandable à la condition que les filtrats soient bien préparés, et, d'autre part, que le péritoine des cobayes préparés par le phosphate de calcium, et inoculés avec les filtrats chauffés, ne contient pas d'éléments susceptibles d'être confondus avec les

bacilles acido-résistants issus des formes filtrantes, et enfin qu'aucune forme bacillaire acido-résistante n'apparaît in-vitro dans les filtrats, chauffés ou non, soumis à des artifices différents.

Ces différentes expériences nous prouvent la valeur de la méthode ; nous avons personnellement obtenu des résultats positifs par ce procédé dont nous donnerons la technique exacte dans notre quatrième partie.

Cette étude de la mise en évidence des formes filtrantes par la méthode des « *inoculations* » nous permet de faire quelques remarques intéressantes.

Tout d'abord, nous constatons que cette méthode a été très employée et que les procédés adoptés ont été très divers.

L'inoculation directe de filtrat à des animaux normaux ou en état de moindre résistance donne des résultats peu nets. La méthode des passages est plus favorable dans certains cas, mais trop incertaine et trop longue pour être une méthode courante.

Plus intéressantes sont les méthodes de *Ninni* et de *Van Deinse*, car elles permettent d'affirmer rapidement l'existence de formes filtrantes dans un produit pathologique suspect ; elles permettraient même de distinguer une infection bacillaire d'une infection par virus filtrant.

Enfin il faut retenir que l'extrait acétonique de bacille de Koch a la propriété d'exalter la virulence des formes filtrables et de faciliter in-vivo leur évolution vers l'état bacillaire.

4° RÉACTIONS ALLERGIQUES

Comme l'inoculation aux cobayes de filtrats tuberculeux produit peu de symptômes et de lésions, on a cherché si ces inoculations ne provoquaient pas un état d'allergie qui pourrait être mis en évidence par les méthodes expérimentales. Des recherches ont été entreprises avec la tuberculine, puis avec les filtrats tuberculeux chez le cobaye par voie intra-dermique. Les résultats obtenus ont incité leurs auteurs à appliquer ce procédé directement en clinique. Nous examinerons successivement l'emploi de la tuberculine et du filtrat, et nous finirons ce chapitre par l'étude du phénomène de Koch obtenu par quelques expérimentateurs.

1° Réaction à la tuberculine

Mac Junkin (116) avait constaté la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye traité par des filtrats de produits tuberculeux.

Boquet, Nègre et Valtis (40) avaient montré que l'inoculation de filtrat de culture ou de produits tuberculeux par voie péritonéale ou sous-cutanée, rend le cobaye sensible à la tuberculine, mais irrégulièrement et pendant une période courte, de durée variable.

Cette observation fut confirmée par *Partearroyo* (196).

Arloing et Dufourt ont repris l'étude de l'allergie tuberculinique chez les cobayes inoculés avec des filtrats sur bougies Chamberland L₃ de produits tuberculeux humains et ont établi la technique de cette recherche.

Injecter dans le derme des animaux 2 dixièmes de centicube de tuberculine filtrée et faiblement diluée, car la tuberculine brute contient des débris bacillaires

que l'on peut retrouver dans les ganglions des cobayes injectés.

La durée de la période ante allergique est inconstante, souvent de 24 jours, elle peut persister plusieurs mois ; comme nous l'avons déjà signalé, *Cluzet, Chevallier* et *Kofmann* (58) ont remarqué que l'atténuation des filtrats de produits tuberculeux par action du courant électrique ou des rayons Ultra-Violet se manifeste par l'allongement de la période anté-allergique, le raccourcissement de la période allergique, la diminution de la sensibilité à la tuberculine à 1 pour 50 et la nécessité d'un taux de dilution moins faible pour obtenir des réactions intra-dermiques.

Si un cobaye inoculé avec des filtrats tuberculeux présente un état cachectique et des bacilles dans ses ganglions, l'intradermo est comparable à celle obtenue sur un animal inoculé de produits tuberculeux non filtrés.

Si un cobaye inoculé ne présente, à l'autopsie, plusieurs semaines après l'injection ni lésions, ni bacilles dans ses organes, l'allergie tuberculinique apparaît, mais, pour la déceler, il faut utiliser une dilution de tuberculine à 1 p. 50.

La tuberculine diluée à 1 p. 50 donne, après une période anté-allergique variable, une réaction progressivement croissante pendant une huitaine de jours, puis une réaction maxima caractérisée par une papule rouge que l'on peut observer pendant les 8 jours suivants, enfin, la réaction décroît et devient négative. Cette allergie tuberculinique persiste 45 jours à dater de la première réaction érythémateuse jusqu'à la réaction négative.

Arloing et *Dufourt* ont remarqué que l'on pouvait obtenir, après disparition de l'allergie tuberculinique au 1 p. 50, une tuberculino-réaction, avec des dilutions plus concentrées à 1 p. 25, puis 1 p. 10, pendant quel-

ques jours ; l'anergie tuberculinique devient absolue pour toutes les dilutions 15 à 20 jours après la dernière réaction positive avec la tuberculine à 1 p. 50, sauf quand, chez l'animal infecté, il y a des lésions nodulaires avec des bacilles acido-résistants.

Van Beneden et *Vanderstrate* (31) montrent que la solution concentrée de tuberculine brute au 1 p. 50 utilisée pour les épreuves tuberculiniques permet d'obtenir une phase anté-allergique plus courte et une phase allergique plus longue. Pour ces auteurs, l'intradermo-réaction avec une dilution au 1 p. 30 pratiquée au cours de la quatrième et de la cinquième semaine après l'inoculation, permet presque toujours de déceler l'allergie tuberculinique.

Bocchini (35), *Kirchner* (121), *Manganotti* (138), *Mlle Togounoff* (266), *Veber* et *Ionesco* (303) ont confirmé les résultats donnés par cette méthode.

Par contre, certains expérimentateurs tels que *Bohart* et *Buby* (36), *Casagrandi* (57), *Sotirion* (261) n'ont pu déceler cette allergie ; il semble que le point important de la méthode soit de rechercher la réaction régulièrement, à de courts intervalles et longtemps.

2° Réaction aux filtrats tuberculeux

Popper et *Raileanu* (207) ont, les premiers, étudié comparativement les réactions allergiques à la suite d'injection intradermique de filtrats chauffés de produits tuberculeux et de tuberculine sur des cobayes inoculés avec les mêmes filtrats non chauffés. Ils affirment que les filtrats chauffés donnent de meilleures réactions que la tuberculine : elles apparaissent plus tôt (11^e ou 30^e jour), gagnent rapidement en intensité, et sont manifestes au moment de l'apparition de l'allergie tuberculinique.

Popper, *Slobosiano* et *Raileanu* (206) ont essayé les

intra dermo-réactions avec un filtrat chauffé de pleurésie purulente tuberculeuse sur 45 enfants nouveau-nés et en ont conclu que les filtrats chauffés constituent « le meilleur réactif pour la mise en évidence des infections tuberculeuses chez les enfants nouveau-nés ».

Arloing et Dufourt (16) ont étudié les réactions allergiques aux filtrats chauffés ou non de bacilles humains, au cours de la tuberculose de l'adulte, sur 70 malades. Ils en déduisent que l'intensité de la cuti-réaction au filtrat est en raison inverse de la gravité de l'évolution tuberculeuse, et que la filtro cuti-réaction semble comporter une signification pronostique réelle.

Valtis (286) a étudié les effets de l'inoculation intradermique de filtrat et il a remarqué que les animaux sains ne réagissent pas, mais que « les animaux porteurs d'ultravirus ou déjà tuberculeux réagissent au filtrat même chauffé à 60°, plusieurs jours avant de réagir à la tuberculine ».

Paisseau, Valtis et Van Deinse (189) ont constaté chez des enfants « une réaction dissociée au filtrat et à la tuberculine ». Ils ont une sensibilité marquée vis-à-vis du filtrat tuberculeux, alors que l'intradermo-réaction à la tuberculine même à des concentrations très élevées (un dixième de centimètre cube de la solution de tuberculine à 1 p. 100) reste toujours négative.

P. Nelis (171) a pu s'assurer que l'enfant issu de mère tuberculeuse, bien que ne réagissant pas à la tuberculine, se montre très sensible à l'injection intradermique d'un filtrat de voile jeune de culture de bacilles tuberculeux.

Sterling et Okumiewski (262), au contraire, après une étude comparée des réactions cutanées au filtrat chez des sujets sains et d'autres atteints de tuberculose, refusent toute valeur à cette méthode.

Mantoux et *Paraf* (139) ont obtenu des résultats identiques avec la tuberculine et les filtrats.

D'autre part, *Arloing* et *Dufourt* ont obtenu des réactions plus précoces à la tuberculine concentrée sur des cobayes inoculés de filtrat.

Popper et *Raileanu* (209) nous expliquent ces différences dans les résultats obtenus.

Selon les auteurs : *Arloing* et *Dufourt* obtiennent des réactions plus précoces à la tuberculine concentrée, car celle-ci contient des formes filtrantes. *Mantoux* et *Paraf* constatent une évolution identique des réactions à la tuberculine et au filtrat d'une culture bacillaire sur bouillon glycérimé, car toute culture sur bouillon glycérimé et par suite tout filtrat de ces cultures, contient de la tuberculine en quantité notable.

Popper et *Raileanu* n'ont pas seulement donné ces explications ; ils ont continué leurs travaux commencés en 1926 et ont cherché un réactif qui soit à la fois riche en formes filtrantes et dépourvu de tuberculine pour essayer de déceler l'éventuelle allergie spécifique de l'infection par virus filtrant, allergie qu'ils pensent être différente de l'allergie tuberculinique due aux formes bacillaires ordinaires.

Ils utilisent comme réactif, non plus les filtrats de pleurésie purulente tuberculeuse qui sont difficiles à trouver et qui peuvent être plus ou moins riches en virus filtrant selon leur origine, mais un filtrat de culture de bacilles tuberculeux préparé suivant une technique spéciale pour obvier à la présence de la tuberculine.

Ces auteurs ont fait une étude systématique des réactions dermiques à ce réactif et à la tuberculine chez des cobayes infectés avec des filtrats de bacilles tuberculeux, et ont démontré qu'il existait une allergie dermique spécifique de l'infection due aux formes filtrantes du virus tuberculeux. Ils ont schématisé les réactions

allergiques au filtrat selon leurs périodes évolutives chez les cobayes infectés :

a) Une période anté allergique d'une durée de 8 à 15 jours, en moyenne.

b) Une période d'allergie au filtrat.

c) Une période d'allergie tuberculinique variable selon l'évolution fatale ou éphémère de l'infection.

Des recherches qu'ils ont effectuées chez l'enfant et l'adulte *Popper et Raileanu* conclurent qu' « une réaction semblable se montre chez l'enfant nouveau-né : de façon constante chez ceux de mère tuberculeuse, en proportion variable chez ceux d'origine normale » ; nous déduirons plus tard l'importance de ces réactions dissociées à la tuberculine et au filtrat.

Remarquons tout de suite que *De Popper et Raileanu* ont travaillé avec des filtres chauffés, tandis que d'autres auteurs utilisent des filtres non chauffés dont la virulence est inconnue. L'emploi de ces derniers, pour cette raison, devrait être, sinon prohibé, du moins très surveillé en clinique.

3° Phénomène de Koch

Debré, Lelong et Bonnet (69) ont obtenu chez des cobayes, la suite de 2 injections sous-cutanées, séparées par un intervalle de 25 jours, de filtres de culture de bacilles tuberculeux, un phénomène cutané nécrotique, un très gros oedème local, dont le centre s'est escarifié, sans réaction générale appréciable.

Van Beneden (28) a obtenu le même phénomène à la suite de 2 injections de filtres tuberculeux de 2 origines différentes (épanchement pleurétique et expectoration).

Valtis, Saenz et De Sanctis Monaldi (286) ont vu apparaître des phénomènes escarrotiques après inoculation de filtrat à des cobayes qui avaient reçu une injection de bacilles un mois plus tôt.

Paraf (195) a vu le même phénomène se produire dans des circonstances inverses chez des cobayes qui avaient d'abord reçu le filtrat et qui étaient inoculés ensuite avec des bacilles.

Nous devons donc en conclure que la surinfection par des formes filtrantes du virus tuberculeux peut provoquer l'apparition d'un phénomène d'hypersensibilité locale comparable au phénomène de Koch, chez les animaux infectés préalablement, soit par les formes filtrantes tuberculeuses, soit par les bacilles tuberculeux normaux. Ceci nous montre les risques de la recherche des réactions allergiques chez l'homme et en particulier chez les enfants nouveau-nés.

CHAPITRE V

Mécanisme de la filtration

Depuis le début de ce travail, nous employons alternativement les termes : virus tuberculeux filtrable, forme ou élément filtrant du bacille de Koch ; nous pourrions même ajouter à cette liste de synonymes le mot « Ultravirus tuberculeux » bien que nous ayons abandonné son emploi pour des raisons indiquées précédemment. Si nous donnions la définition suivante « les formes filtrantes du virus tuberculeux sont les éléments séparés d'une émulsion de bacilles de Koch par filtration » on ne pourrait plus nous reprocher d'écrire des mots dont nous n'avons pas indiqué la signification, mais nous n'aurions pas fourni d'éclaircissement sur cette question.

Nous voulons envisager le mécanisme de la filtration pour déterminer la nature des formes filtrantes. Que nous partions d'une culture, d'un produit pathologique ou d'un organe tuberculeux, le filtrat que nous obtenons contient un élément pathogène. Quelle est la nature de cet élément ? Est-il en solution ou en suspension dans le liquide, est-ce un élément soluble ou un élément figuré ? Si nous sommes en présence d'un élément figuré, peut-on dévoiler sa forme ?

Pinner et *Voldrich* (203) ont prétendu que dans les filtrats de culture de bacilles de Koch en bouillon glycérimé, le facteur pathogène n'est pas un germe vivant mais une substance tuberculo toxique spécifique comparable à la tuberculine et, d'autre part, qu'il n'y a au-

cun rapport entre la présence d'éléments acido-résistants dans les ganglions des cobayes qui ont reçu des filtrats et le développement de la maladie que provoque cette substance toxique contenue dans les cultures de bacilles.

Habadou Sala (103) attribue les lésions à une intoxication tuberculinique.

Philibert (202), *Fessler* (83), *Keller et Wethmar* (118), *Lange et Clauberg* (123), *Selter et Blumenberg* (252) rattachent ces lésions à l'action des protéines issues des tissus ou des cultures. Les filtrats, selon leur origine, peuvent en effet contenir des protéines et de la tuberculine, mais pour que ces substances déterminent des altérations fonctionnelles et anatomiques, il faut qu'elles soient injectées plusieurs fois pour sensibiliser l'animal. Or, avec les filtrats tuberculeux, une seule injection suffit pour entraîner une dénutrition progressive qui conduit les animaux à la cachexie. Cela suffirait à prouver que le pouvoir pathogène ne dépend pas d'une substance toxique, mais d'autres manifestations nous confirment la présence dans les filtrats, d'un agent vivant. En effet, les altérations se transmettent expérimentalement par passage ; des bâtonnets acido-résistants apparaissent dans les ganglions des animaux inoculés, les cultures directes ou indirectes ont été réalisées, les agents physiques ont une influence qu'ils n'auraient pas sur des produits toxiques et que l'on constate sur tous les êtres vivants.

Toutes ces propriétés nous démontrent que l'élément pathogène d'un filtrat est un élément vivant, un germe, que nous pouvons supposer dès maintenant faire partie intégrante du cycle du bacille tuberculeux. Si les filtrats contiennent un élément figuré, ne pouvons-nous pas préciser la forme sous laquelle il traverse les pores d'une bougie. Deux méthodes semblent possibles pour

cette étude ; ce sont : l'examen microscopique du filtrat et l'étude cytologique du bacille.

a) *Examen microscopique*
du culot de centrifugation du filtrat

Fontes (94) en 1910 constata, dans le culot de centrifugation du filtrat d'un pus de cobaye inoculé de bacilles tuberculeux humains, « l'existence de granulations et de détritrus de bacilles que ne révélait pas le Ziehl acide azotique au 1/3 » mais la coloration par la méthode de Gram. *Fontes* en a conclu que le virus tuberculeux filtre sous la forme de granulations qui représentent « dans la vie des bactéries une phase qui assure « la perpétuité de l'espèce... un centre de reproduction... une unité vivante qui se divise, se multiplie « et donne naissance à des bâtonnets qui s'entourent « de substance ciro-graisseuse ».

Lucksch (130) en 1930 décèle dans un filtrat, des granulations acido-résistantes et Gram positives qu'il compare à celles que l'on observe dans les crachats de certains tuberculeux.

Calmette et *Valtis* (46) n'ont jamais retrouvé dans les filtrats tuberculeux, même après une longue centrifugation, les granulations de Much décelées par *Fontes* ; ils admettent que ces granulations se résolvent en éléments plus petits, invisibles, seuls capables de traverser les bougies poreuses. Ils admettent l'existence d'un ultravirus de capacité morbigène, doué de propriétés régénératrices indépendantes de la forme granulaire visible.

Popper et *Raileanu* (205) signalent qu'ils n'ont jamais vu d'éléments figurés dans les filtrats à l'examen ultramicroscopique.

Fontes (94) dans son livre sur l'ultravirus tuberculeux paru en 1932, reprend son étude sur la biologie

des granulations et écrit : « forme granulaire visible ou forme granulaire invisible (ultravirus de Calmette), elle (la granulation) est toujours une partie intégrante du cycle de vie du parasite qui trouve en elle le principe à la base de son organisation morphologique... » et il ajoute « la possibilité pour les granulations de traverser les filtres de porcelaine ne fait plus de doute pour personne : elle dépend tout au plus de la dimension des pores de la bougie et des conditions physiques qui régissent le phénomène ».

Sanarelli et Alessandrini ont bien signalé l'existence de granulations dans le liquide nutritif qui renfermait un sac bacillifère, mais l'examen fut fait alors que le sac avait déjà séjourné vingt-six jours à l'étuve ; on ne peut pas dire que le virus filtrant ait traversé le sac sous cette forme granulaire, bien au contraire, il semble que les formes filtrantes aient évolué avant d'être visibles. Il sera peut-être intéressant d'examiner un ultrafiltrat sitôt son obtention in-vitro.

Ninni a fait évaporer dans une étuve à 37°, des filtrats de voile de culture de Sauton et a repris cet extrait avec de l'eau distillée ; il n'a jamais vu, après coloration au Ziehl Neelsen, de granulations ni de particules acido-résistantes, mais une substance amorphe légèrement bleuâtre et des granulations bleues infra-microscopiques.

Ninni a d'ailleurs démontré que les granulations acido-résistantes ne peuvent pas traverser des bougies soigneusement contrôlées, non seulement à cause des phénomènes d'absorption et d'adhésion communs à tous les microbes, mais à cause surtout de la présence des lipides qui les entourent. Cet auteur a montré, par l'analyse chimique, que les lipides (huile d'olive, cires, graisses extraites du bacille tuberculeux) mis en suspension dans

un véhicule liquide dans la proportion de 1 pour 100, ne traversent pas les filtres poreux.

Petragnani (200) a maintenu des filtres immergés pendant 40 jours dans un liquide de culture ensemencé de bacilles tuberculeux ou d'autres microbes et comparé les filtrats obtenus. Les filtrats de bacilles tuberculeux ne contiennent ni granulations ni bacille tuberculeux, alors que les filtrats d'autres microbes (bacille typhique, Coli) renferment des granulations et les bacilles. Il en conclut que les granulations et les bacilles tuberculeux ne peuvent traverser à cause de leur enveloppe lipidique. La filtration des bacilles, en général, ne dépend donc pas uniquement de leur grosseur, mais de leur nature, des phénomènes d'absorption des colloïdes protéïques.

Ainsi, l'examen microscopique ne fournit pas des résultats identiques ; de multiples facteurs semblent intervenir et parmi ceux-ci nous indiquons :

— L'origine du filtrat : d'une part cultures de souches différentes, de virulence variable, sur milieux artificiels, plus ou moins âgés. D'autre part produits tuberculeux prélevés sur des malades aux diverses périodes de leur maladie et à localisations multiples.

— La technique de la filtration avec ses multiples facteurs : durée, pression, dilution, composition chimique, P. H., charge électrique, etc...

— Le temps écoulé entre le prélèvement du produit et sa filtration : lyse du bacille de Koch.

— Le temps écoulé entre la filtration et l'examen microscopique : évolution possible des formes filtrantes vers la phase des granulations visibles.

— Méthode d'examen microscopique, immersion simple, ultramicroscopique, microphotographie.

b) *Etude sur la Cytologie*
et le développement du bacille tuberculeux

Babes (25) en 1885, a découvert à l'intérieur des bacilles la présence d'éléments granulaires qu'il considère comme des corpuscules métachromatiques. Depuis ses travaux ces éléments ont été étudiés par *Ernst, Fontes, Buschli, Coppen, Splenger, Much, Armato, Guillermond, Mlle Togounoff, Jones, Mlle Fejgin, Durand, Roman, Vaudremer, Calmette, Metchnikoff, Kirchens-teins, Auguste*.

Morton C. Kahn (117) en 1929, par l'emploi du micromanipulateur a entrepris l'étude de la cyclogénie du bacille de Koch et a suivi l'évolution d'un seul bâtonnet tuberculeux, du type humain, par examen direct dans la cellule de Chambers garnie de liquide de Longe. Il a vu ce bâtonnet se segmenter d'abord en unités ovoïdes, trois au moins, celles-ci se transformer en formes diplo-cocœïdes, et enfin une masse de particules de fines poussières qui atteignent la limite de la visibilité au plus fort grossissement du microscope. De la périphérie de ces particules granulaires, il a pu voir naître les plus délicats bâtonnets qu'on puisse imaginer, et qu'on identifie difficilement.

Hollande et Mme Hollande ont entrepris récemment l'étude cytologique de quelques microbes pathogènes, et, en particulier, celle du bacille tuberculeux. Ils ont mis en évidence, dans le corps des bactéries évoluées, des corpuscules minuscules, les nucléosomes qui, selon ces auteurs, seraient les vrais noyaux des bactéries. Ils ont étudié leur évolution et ont constaté que les nucléosomes d'une cellule microbienne prête à mourir, se divisent en même temps que le protoplasme disparaît. Chaque nucléosome s'entoure d'un peu de métachromatine cyanophile qui fournira, plus tard, le protoplasme.

Hollande et *Mme Hollande* appellent rénitocyte, cet élément nouveau constitué par un nucléosome entouré d'un cytoplasme riche en métachromatine, le tout entouré d'une membrane érytrophile hyperacido-résistante. Ils considèrent ces rénitocytes à la fois comme formes de résistances et comme formes filtrantes. Ces auteurs ont retrouvé ces rénitocytes dans *Bacillus anthracis*, *Coli*, *Pyocyannique*, *Shiga*, *Typhique*.

En résumé, la pathogénie de la filtration est mal connue. Peut-être faut-il faire intervenir les théories physiques pour connaître la nature des éléments doués de la propriété de traverser les parois poreuses. Cette étude nous montre toutefois l'importance des granulations dans la biologie des bacilles de Koch et nous laisse entrevoir l'existence d'une autre forme, le protogène de *Sannarelli* et *Alessandrini*, le rénitocyte de *M. et Mme Hollande*, dans le cycle évolutif du virus tuberculeux.

CHAPITRE VI

Cause des échecs dans la recherche des formes filtrantes du virus tuberculeux

Parmi les bactériologistes et les cliniciens qui ont recherché les formes filtrantes du virus tuberculeux, beaucoup les ont retrouvées mais quelques-uns parmi lesquels *Cooper* et *Petroff* (59), *Lange* (113), *Petragnani* (198), *Schmidt* (249) ont obtenu des résultats négatifs et nient par suite l'existence des formes filtrantes.

Nous allons examiner les divers facteurs qui peuvent être la cause de ces échecs dans les différentes phases des méthodes de mise en évidence.

A) ORIGINE DES FILTRATS

Ils peuvent être préparés à partir de culture ou d'organes tuberculeux.

1° Filtrat préparé à partir des cultures

Valtis (291) a montré que toutes les souches ne présentaient pas la même richesse en formes filtrantes. Quels sont les facteurs qui expliquent cette différence ?

Pour avoir un filtrat le plus riche possible, si on utilise une culture sur milieu solide, il faut racler la surface et émulsionner le produit de raclage ; une culture sur milieu solide sera décantée de façon à ne prendre que le voile pour l'émulsionner.

a) Age de la culture.

L'expérience a montré que les cultures étaient plus

ou moins riches en formes filtrantes selon l'époque de leur développement.

Valtis, *Negre*, *Boquet* et *Mlle Certonciny* (282) ont remarqué que les voiles de culture âgée de 6 à 8 jours sur milieu synthétique de Sauton étaient les plus riches.

b) *Virulence de la souche.*

Valtis et *Van Deinse* (293) ont constaté que les cultures virulentes qui contenaient des formes filtrantes en abondance devenaient de moins en moins riches à mesure que leur virulence s'atténuait.

Van Deinse (72) a affaibli une souche bovine Vallée par repiquages précoces tous les 4 jours, et a constaté que cette souche normale qui contenait des formes filtrantes en quantité assez grande et régulière, en renfermait beaucoup moins après quelques repiquages précoces ; elle ne donnait alors qu'un voile à peine perceptible sur le milieu de Sauton.

Valtis conclut de ses expériences que « l'atténuation de la virulence d'une souche de bacille de Koch va de pair avec une diminution de sa richesse en ultravirus. »

Ces observations nous montrent le rôle de la virulence, mais elles sont contredites par ce fait que *Negre* et *Valtis* (163) ont décelé la présence de formes filtrantes dans les souches avirulentes de B. C. G.

c) *Milieu de culture.*

Ninni (183) avait remarqué que, seules, les souches qui,ensemencées sur Sauton, se développaient rapidement, contenaient des formes filtrantes capables de donner naissance à des bacilles acido-résistants visibles.

Ninni rapporte qu'une souche bovine d'origine équine... de la collection de l'institut Pasteur, cultivée sur Sauton, n'a jamais donné un filtrat actif, alors

que cette souche cultivée sur certains milieux a donné un filtrat efficace.

d) *Modifications subies par le microbe au cours des réensemencements dans le même milieu nutritif.*

Ninni (183) a démontré récemment que l'état granulaire du virus tuberculeux conditionne l'efficacité biologique du filtrat. « Selon cet auteur, si l'examen microscopique de cultures jeunes avant filtration montre la présence de granulations acido-résistantes libres ou incluses dans les formes bacillaires, on a de grandes chances de trouver des bacilles issus des formes filtrantes, mais inversement, si cet examen montre des bacilles en bâtonnet plein, régulier, mais pas de granulations libres, on peut dire presque avec certitude que le filtrat sera biologiquement inactif. Ninni appuie sa théorie sur les constatations similaires qu'il a faites sur les paratuberculeux et le bacille aviaire. Les paratuberculeux cultivés sur pomme de terre glycérinée présentent des granulations très abondantes et donnent un filtrat très actif. Au contraire, les cultures sur milieu de Sauton offrent beaucoup moins de granulations et donnent un filtrat rarement actif.

Le bacille aviaire qui présente presque toujours un état granulaire en culture, donne toujours des filtrats actifs. Ninni a été conduit à provoquer l'apparition de formes granulaires dans une souche qui en est dépourvue pour transformer son filtrat inactif en filtrat actif. Il partit d'une souche bovine Vallée cultivée depuis longtemps sur le milieu de Sauton et la cultive pendant 7 à 9 jours dans du bouillon glycériné additionné de foie frais de cobaye. Il obtint alors un filtrat très actif, il réussit même des cultures par ensemencement de la rate des animaux inoculés avec le filtrat sur des milieux à l'œuf et à l'asparagine.

Ainsi, cette théorie de *Ninni* nous explique que de nombreux auteurs n'aient pas réussi à mettre en évidence les formes filtrantes à partir des cultures, et nous montre la valeur des explications fournies auparavant par *Valtis*, *Van Deinse*, *Negre*, en particulier. Enfin, elle permet d'obtenir facilement des formes filtrantes, si l'on choisit des cultures et ce point est très important pour les recherches sur les propriétés des formes filtrantes.

2° Filtrat préparé à partir des organes

Ninni avait remarqué que chez les cobayes inoculés avec des filtrats de produits tuberculeux, les organes prélevés dans la phase aiguë étaient les plus riches en formes filtrantes, et que chez l'homme et les animaux spontanément infectés, les produits pathologiques étaient plus riches en formes filtrantes que les cultures et d'autant plus riches encore, qu'ils étaient prélevés à une période aiguë de l'infection chronique ou pendant la phase aiguë primitive de l'infection. *Ninni* pensait à cette époque qu'il existait un rapport entre l'abondance des bacilles et l'activité des filtrats obtenus à partir des mêmes organes.

Arloing et *Dufourt* (2), *Vascellari* (296) ont nié l'existence de ce rapport.

Durand et *Charchanski* (82) attribuaient la différence dans l'activité des filtrats à la dose de filtrat inoculé. *Ninni* (183) a tout récemment expliqué ces différences par la morphologie du bacille dans l'organisme, l'état granulaire du virus tuberculeux comme pour les filtrats de culture.

Dans les organes, dans le pus de formation récente, en particulier, les bacilles sont moins nombreux que dans les cultures, mais, par contre, les granulations sont très abondantes ; de même dans l'urine des ma-

lades atteints de tuberculose rénale, les bacilles sont granuleux, les filtrats très actifs. — Ainsi, les travaux de *Ninni* nous démontrent que l'activité d'un filtrat est en corrélation avec la forme granulaire, mais cet auteur fait remarquer que ce ne sont pas les granulations que l'on trouve dans une culture ou un produit tuberculeux qui traversent les filtres ; il n'y a qu'un rapport entre formes filtrantes et granulations.

B) CONSERVATION DU MATÉRIEL A FILTRER

Il faut considérer la durée et le mode de conservation, la répercussion des agents mécaniques, physiques et chimiques sur les propriétés biologiques du virus filtrant.

La durée de conservation peut avoir une influence ; nous l'avons signalé à l'étude de la résistance des formes filtrantes. Le mode de conservation est très variable. On peut conserver les produits pathologiques tels qu'ils ont été prélevés ou après filtration. On peut mettre ces produits dans une glacière ou dans une étuve, à la lumière ou à l'obscurité, avec ou sans antiseptique, additionnés ou non d'une substance anti-coagulante pour le sang et le lait.

Nous avons vu l'action des agents mécaniques, physiques et chimiques. N'y a-t-il pas une action biologique ? une action lytique comparable à celle que *Buc* (43) a étudié récemment à propos du bacille tuberculeux dans les tissus. *Buc* a remarqué que la bactériolyse est active dans les organes (en quelques jours à l'étuve à 37°) et n'existe pas dans les exsudats et sérosités pleuraux. De plus, cette bactériolyse est plus active dans le foie que dans la rate et les ganglions.

Par contre, *Buc* a démontré que le mode de conservation n'intervient pas. La bactériolyse se produit dans

les mêmes délais pour les tissus conservés seuls, dans l'eau physiologique ou dans l'eau distillée ; toutefois, l'alcalinité la retarde, alors qu'une acidité légère a peu d'influence sur elle.

Cette action lytique semble d'autant plus vraisemblable que *Nasta*, *Jovin* et *Blechnmann* (155) ont montré la labilité des formes filtrantes au sein d'un organisme.

A côté de la lyse bactériologique, il y a une autolyse des produits pathologiques qui entraîne une diminution de la concentration des albumines. Or, *Urizio* (269) a montré que l'absorption d'une bougie est d'autant plus grande que le liquide est plus riche en albumine.

Ainsi, cette conservation du matériel à filtrer offre des avantages et des inconvénients. Il faut donc la prolonger pendant une durée convenable.

En pratique, il importe de faire parvenir le plus rapidement possible les prélèvements au Laboratoire. Faudrait-il mieux les filtrer avant de les envoyer ?

C) PRÉPARATION DU MATÉRIEL À FILTRER

Il est logique de penser que les formes filtrantes, matières colloïdales, sont groupées en amas, et non pas disséminées d'une façon homogène dans le liquide qui les contient.

Que l'on utilise des cultures ou des produits tuberculeux, la première condition à réaliser avant la filtration est de disperser les formes filtrantes qui sont dans le produit, de les dissocier pour rendre leur passage plus facile à travers les pores de la bougie. De nombreux auteurs ont eu des échecs pour ne pas avoir suffisamment agité les cultures ou broyé les organes.

Ninni recommande d'agiter longtemps les voiles

jeunes avec des billes de verre et du sable stérile dans un ou deux centimètres cubes de sérum physiologique, pendant 10 à 15 minutes, jusqu'à formation d'une fine mousse sur les parois du ballon. Pour les organes, il faut les broyer au mortier avec du sable stérile.

Ce broyage et cette agitation auraient pour but de mettre en liberté les éléments filtrants qui seraient adhérents soit aux bacilles, soit à la substance amorphe qui les unit.

La deuxième condition est d'ordre physique, et consiste en la dilution du produit pour éviter le colmatage rapide. De nombreux auteurs utilisent l'eau ou le sérum physiologique. *Vinni* recommande l'eau salée à 5 pour 100 qui donne une solution plus riche en protéines bacillaires et moins riche en lipides.

Le taux de dilution est variable selon les produits utilisés.

Calmette et *Valtis* indiquent 2 volumes pour les crachats, 5 volumes pour le pus.

La dilution a l'inconvénient de diminuer le nombre d'éléments filtrables dans une unité de volume, et de nécessiter des inoculations plus grandes. Toutefois, on peut concentrer le liquide après filtration. *Durand* et *Vaudremer* (86) opèrent cette concentration par évaporation dans le vide, et *Ninni* (183) par un séjour à l'étuve.

D) FILTRATION

Les bougies normalement employées sont les Chamberland L3 neuves qu'il importe de contrôler soit avant, soit pendant la filtration.

Le contrôle avant filtration a été conseillé avec l'appareil de *Petragnani* (198) mais les résultats sont inconstants. La méthode de *Cramarossa* (66) basée sur la vitesse de filtration, est incertaine.

La technique d'*Hauduroy* (107) est la plus simple. Elle consiste à plonger les bougies dans de l'eau et à exercer à l'intérieur une pression de un kilogramme ; aucune bulle d'air ne doit s'échapper.

La plupart des auteurs ne font pas ce contrôle ante opératoire mais ajoutent quelques gouttes d'une culture de 24 heures de choléra des poules. Cette méthode est très rigoureuse, mais elle a l'inconvénient d'introduire un élément étranger dans le filtrat, et, par suite, d'en modifier les propriétés physiques, chimiques, et peut-être biologiques.

Hauduroy (107) fait remarquer que si ce germe contient des formes filitrantes, toutes les expériences faites dans ces conditions sont fausses.

Aubertin signale l'adjonction au filtrat de produits solubles, d'origine microbienne qui peuvent modifier les réactions des organes inoculés vis-à-vis des formes filitrantes.

Faut-il filtrer le liquide aussitôt après sa préparation ou le conserver quelque temps ? *Ninni* recommande de laisser la suspension aqueuse bactérienne pendant 24 heures à la glacière avant de filtrer ; ce séjour permettrait au sable d'entraîner au fond du ballon la plus grande partie des bacilles. A côté du phénomène physique, nous avons une autolyse des produits pathologiques, d'où diminution de la concentration, en albumine. *Urizio* (269) a montré le rôle des albumines dans la filtration : plus un liquide est riche en albumine, plus l'absorption par la bougie sera grande.

Quels sont les facteurs qui interviennent dans le phénomène de la filtration ?

La réaction du liquide joue un grand rôle et nous savons que l'alcalinité favorise beaucoup le phénomène.

Petragnani (198) a cherché à modifier le P. H. par adjonction d'acide ou de base au filtrat, mais n'a pas

obtenu de résultats concluants. La réaction du liquide n'intervient pas seule ; il faut tenir compte de la charge électrique de la bougie utilisée. Celle-ci est négative pour les bougies en porcelaine mais devient positive si les bougies sont fabriquées avec de la craie ou de l'oxyde de zinc.

La dépression sous laquelle s'effectue la filtration intervient pour une grande part : une forte aspiration permettra aux bacilles de traverser les pores du filtre. A côté de ces facteurs, la durée de filtration est très importante ; si le phénomène dure quarante à soixante minutes avec un produit épais, on obtiendra l'obstruction, le colmatage de la bougie, des pores ; avec un produit liquide les éléments microbiens auront le temps de traverser la barrière. Enfin la température du liquide doit intervenir en modifiant sa viscosité.

Pour éviter le colmatage et ses conséquences, *Ninni* (183) fait précéder la filtration sur bougie d'une filtration sur papier. *Calmette* et *Valtis* (46) font une première filtration sur papier recouvert d'une mince couche de terre d'infusoire. *Urizio* (269) centrifuge dans un premier temps puis filtre sur papier, fait une autre filtration sur bougie à gros pores et finalement sur la bougie définitive. Ces méthodes sont très bonnes dans leur principe, mais elles ont l'inconvénient de constituer de multiples barrières qui retiennent chacune une plus ou moins grande partie des éléments filtrables.

E) TRANSFORMATION DES FORMES FILTRANTES EN ÉLÉMENTS VISIBLES PAR LES CULTURES

Nous avons signalé les difficultés éprouvées par les expérimentateurs et le petit nombre de résultats positifs obtenus. Nous rappellerons l'importance d'un filtrat très homogène, du milieu de culture, de l'ense-

menancement large, du raclage de la culture et des microcultures.

D'après Vaudremer (302) les échecs sont dûs à l'emploi de liquide nutritif trop acide. Cet auteur réussit toujours ses cultures par ensemencement en profondeur dans l'eau de pomme de terre ou sur la gélose lactosée tournesolée coulée dans des boîtes de Pétri et constate 24 heures après l'ensemencement un léger dépoli très difficile à apercevoir.

Vallis et Saenz (291) obtiennent des cultures sur un milieu spécial à l'œuf, au sang frais de lapin et à l'extrait de globules rouges de bœuf, milieu tel que son P H soit de 7,8.

F) TRANSFORMATION DES FORMES FILTRANTES EN ÉLÉMENTS VISIBLES PAR INOCULATION

Cette méthode a donné de meilleurs résultats que la précédente et, de ce fait, elle est mieux connue ; de nombreux auteurs ont encore signalé des résultats négatifs, car ils n'ont pas appliqué rigoureusement les techniques.

Nous rappellerons l'importance du choix des animaux, du nombre de sujets inoculés, de la voie d'introduction, de la quantité de filtrat injectée. De nombreux auteurs, en effet, ont inoculé un ou deux cobayes et n'ont pas pu observer les symptômes ni les lésions souvent très discrètes. Beaucoup ont inoculé 1 à 2 centi-cubes de filtrat ; or, le filtrat plus ou moins riche en formes filtrantes a subi une dilution qui a encore abaissé la richesse en virus.

Comme nous le verrons, les manifestations cliniques consécutives à cette inoculation, sont longues à apparaître, éphémères (*Fontes, Nasta*) souvent nulles, différentes suivant les animaux.

Les autopsies doivent être faites très attentivement

car les lésions macroscopiques sont rares (*Philibert*), peu apparentes, éphémères. L'examen direct ne suffit pas ; il faut le compléter par l'examen bactérioscopique de tous les organes, et, si celui-ci ne fournit pas un résultat positif, il faut pratiquer l'étude histo-pathologique, faire des cultures et des réinoculations avec les organes des animaux.

G) RECHERCHE DES FORMES VISIBLES DÉRIVÉES DES ÉLÉMENTS FILTRABLES

La recherche des formes visibles doit être faite dans les frottis des ganglions et de la rate, même si ces organes ont un aspect normal. Les frottis doivent être faits par étalement et non par écrasement. L'examen est long, minutieux ; aussi, de nombreux expérimentateurs ont fait des examens insuffisants.

L'interprétation est difficile, on peut trouver des formes bacillaires acido-résistantes ou non acido-résistantes, des granulations qui prennent ou non le Ziehl.

La présence des bacilles dans les ganglions et les organes est transitoire. A quel moment a-t-on le plus de chance de les mettre en évidence ? Ceci dépend de la voie d'inoculation et aussi des auteurs.

Oumansky (185), *Vallis* (280) donnent comme meilleure période, 30 jours après l'inoculation sous-cutanée. Par contre, de *Sanctis Monaldi* (243) trouvent les formes bacillaires de la quatrième et cinquième semaine jusqu'au troisième mois après l'inoculation. *Aubertin* et *Reynes* (218) les trouvent encore plusieurs mois et même un an après l'injection.

Par voie ganglionnaire, *Ninni* (175) décèle les bacilles dans 41 pour cent des ganglions prélevés huit à quinze jours après l'inoculation, mais pas après vingt deux jours.

Par voie intrapéritonéale, *Valtis* (280) trouve les bacilles dans les ganglions dès le douzième jour.

Valtis, *Nègre*, *Boquet* et *Mlle Certonciny* (282) les décèlent du deuxième au huitième jour dans l'épiploon.

II) RECHERCHE DE L'ÉTAT ALLERGIQUE CHEZ LES ANIMAUX INOCULÉS

Nous avons vu que l'allergie tuberculinique était passagère et qu'elle apparaissait après une période ante-allergique, souvent très longue, et cela avec des taux de concentration élevés. Ces remarques nous expliquent que de nombreux expérimentateurs n'aient pas pu la déceler parce qu'ils employaient une tuberculine trop diluée ou qu'ils ne répétaient pas les injections intradermiques à intervalles rapprochés et pendant longtemps.

Remarquons de plus que les réactions intradermiques peuvent être négatives sur des animaux bien que l'examen bactériologique permette d'affirmer la présence de bacilles de Koch vivants dans leur organisme (*Paisseau et Oumansky*).

Cette revue rapide des différentes phases de la mise en évidence des formes filtrables du virus tuberculeux nous prouve que les causes d'erreurs sont nombreuses et nous explique, par suite, que de nombreux auteurs aient obtenu des résultats négatifs.

Il faut bien avouer que toutes les causes signalées ont une action plus ou moins importante, et que nous ignorons, à l'heure actuelle, les plus importantes. Toutefois, nous avons des techniques suffisamment précises et qui donnent des résultats en un temps assez court pour pouvoir rechercher avec fruit la présence de ces éléments dans les produits suspects.

DEUXIÈME PARTIE

Tuberculose due aux formes filtrantes
du bacille de Koch

Les bactériologistes, comme nous l'avons vu, se sont attachés, depuis 1922, à confirmer ou infirmer l'existence du virus tuberculeux filtrable, à perfectionner les méthodes de mise en évidence, et à préciser ses propriétés physiques et biologiques.

Les cliniciens, de leur côté, ont recherché si les formes filtrantes ne possédaient pas des propriétés pathogènes particulières, différentes de celles du bacille de Koch, et qui expliqueraient l'étiologie et la pathogénie de nombreuses maladies d'apparence tuberculeuse, mais dans lesquelles il est impossible de découvrir des bacilles.

Jousset (115) le premier, bien avant que *Vaudremer* ne confirme la découverte de *Fontes*, avait aperçu les propriétés virulentes du filtrat de cultures tuberculeuses. *F. Arloing* de *Lyon* (21), *Durand* (87), *Nasta* (148), *Nelis* (169), *Paisseau* et *Mlle Boegner*, *Sergent* à l'Hôpital de la *Charité* (257), *Sergent*, *Durand*, *Kourilsky* et *Benda* (259) ont trouvé le virus filtrant tuberculeux dans les exsudats humains, puis dans les produits pathologiques prélevés chez les phthisiques. Ils ont comparé les symptômes de ces affections à ceux des infections bacillaires, ils ont rapproché leurs observations des données fournies par les bactériologistes et ont tiré des conclusions.

Ainsi, *Sergent* (258), en 1928, fut conduit à distinguer dans la tuberculose, une phase antebacillaire pendant laquelle le virus filtrant interviendrait seul, et une phase bacillaire.

Calmette, en 1930, proposa une classification plus schématique des manifestations cliniques du virus tu-

berculeux, fondée sur la biologie mieux connue à cette époque, du virus. Il reconnaît une phase antebacillaire dûe aux formes filtrantes, puis une granulémie pré-bacillaire imputable aux granulations et la bacillose déterminée par les bâtonnets acido-résistants.

Sergent et son Ecole (259) se sont élevés contre cette « Systématisation » car « isoler un état prébacillaire dû à l'ultravirus implique au moment même, l'existence unique du virus dans l'organisme ; or, la constatation du virus dans un exsudat chez l'homme, n'exclut sous aucun prétexte la présence de formes bacillaires. »

Cette critique est très juste quand on l'interprète dans son sens littéral. La coexistence des formes filtrantes, des granulations et des bacilles a été souvent constatée par des expérimentateurs qui cherchaient à démontrer l'existence des formes filtrantes, et qui utilisaient, dans ce but, des organes macroscopiquement tuberculeux. Ces organes contiennent des bacilles qui donnent des formes filtrantes, tout comme une culture, à certaines périodes de son développement.

Au contraire, si on utilise un organe apparemment sain de nouveau-né d'origine tuberculeuse, on décèle facilement des formes filtrantes, mais on ne trouve pas aisément de bacilles. On attribue ainsi l'infection au virus filtrant. Si l'on recherche attentivement sur les frottis d'organe, on peut voir des formes bacillaires. Quel est donc l'élément responsable ?

La mise en évidence des formes filtrantes est basée, nous l'avons vu, sur le retour à la forme bacillaire, mais l'expérimentation nous prouve que ces bacilles n'ont pas le même pouvoir pathogène que les bacilles de Koch vrais.

Nous admettons donc, avec *Sergent*, la coexistence des formes filtrantes et des bacilles, mais nous distin-

guérons ces formes bacillaires, issues des formes fil-trantes, des bacilles de Koch, en raison de leur action pathogène différente ; la tuberculose atypique et la tuberculose vraie.

L'expérimentation nous montre que le retour de la virulence demande un temps assez long. Pendant cette période, l'organisme infecté est sous l'action d'un germe peu pathogène. Si le clinicien peut déceler l'infection à ce stade d'évolution, l'action thérapeutique qu'il pourra exercer, sera certainement plus efficace.

Nous touchons donc une question très importante en médecine humaine et vétérinaire, ne serait-ce que l'infection des nouveau-nés. Aussi, nous essaierons de rassembler les connaissances actuelles fournies par la clinique et le laboratoire, pour donner une étude de cette infection.

CHAPITRE PREMIER

Étiologie et pathogénie

1° AGENT DE L'INFECTION

L'élément pathogène que l'on peut séparer par filtration, à travers les bougies de porcelaine poreuse ou les parois de collodion, de certaines cultures ou organes tuberculeux, n'est pas une substance toxique, mais un germe vivant appelé forme, élément ou virus filtrant du bacille de Koch. Il représente une forme d'évolution du virus tuberculeux et serait, d'après les travaux de Mme et M. *Hollande*, comparable au noyau des bactéries. Ses caractères morphologiques ne sont pas encore précisés ; ses propriétés mécaniques, physiques, chimiques et biologiques, ont été indiquées précédemment. Nous prions le lecteur de s'y reporter.

Il serait intéressant, notamment au point de vue de la prophylaxie, de connaître la répartition de ce germe dans le milieu extérieur ; nous savons qu'il y est libéré avec les crachats, les urines et tous les exsudats en général, mais nous ignorons son devenir.

Nous ferons remarquer à nouveau que chaque type de bacille possède des formes filtrantes, que cette évolution est générale et a été constatée pour tous les bacilles acido-résistants.

2° ESPÈCES SENSIBLES

Les formes filtrantes ont été décelées dans des cas d'infection naturelle chez l'homme, le singe, le chien, le bœuf, la brebis, la poule, le pigeon, le cobaye et le

lapin. Il semble que toutes les espèces sensibles spontanément au bacille, soient sensibles aux formes filtrantes et que les organes des sujets atteints par le bacille contiennent, du moins pendant un certain temps, des formes filtrantes.

L'expérimentation a montré qu'à tous les animaux de laboratoire sont sensibles, toutefois leur sensibilité est variable selon le type des formes filtrantes (*Alessandrini, Arloing*). D'autre part, des organismes qui, normalement, sont réfractaires à la tuberculose, inoculés avec des filtrats, permettent aux formes filtrantes de se développer (*Casagrandi*). Ce point est très important et montre la difficulté de l'étude du devenir de ces germes dans le milieu extérieur.

3° VOIES DE PÉNÉTRATION

L'expérimentation nous démontre que toutes les voies d'introduction sont possibles ; pour un même filtrat, les réactions allergiques sont identiques, quelle que soit la voie d'inoculation (*Popper et Raileanu*) ; les lésions cependant varient avec le type de formes filtrantes et la voie employée. Ainsi, les inoculations intrapéritonéales et intraganglionnaires, donnent des lésions plus nettes ; et la voie buccale est la méthode la plus sûre pour le virus filtrant aviaire (*Arloing et Dufourt*).

L'observation clinique a montré le passage des éléments filtrables du virus tuberculeux de la mère au fœtus par la voie placentaire. *Sergent, Durand, Kourilsky et Benda* (259) admettent la pénétration du virus par voie buccale. *Aubertin* (23), *Lussac* ont montré l'importance de la voie rhino-laryngée, et par suite la possibilité d'une contamination directe.

5° PATHOGÉNIE

Que deviennent les formes filtrantes introduites dans l'organisme ?

Un filtrat actif injecté à un animal de laboratoire n'entraîne pas de lésion au point d'inoculation ; les formes filtrantes se localisent dans les ganglions lymphatiques tributaires du point inoculé et se transforment en cet endroit pour donner des granulations et même des éléments bacillaires acido-résistants, grêles, atypiques, courts, souvent réunis en amas. En général, les formes acido-résistantes apparaissent quelques jours après l'injection et disparaissent assez rapidement (en 30 à 40 jours selon *Nasta*, *Jovin* et *Blechnann*). Toutefois, elles persistent plus longtemps si on injecte des extraits acétoniques de bacille tuberculeux ou si on répète les injections de filtrats. Cette caractéristique détruit l'hypothèse de certains auteurs qui rattachent les formes bacillaires à la préexistence du bacille dans l'organisme inoculé ou à l'existence de bacilles tuberculeux morts, ou de bacilles paratuberculeux (*Lange*).

Nous avons, dans ce cas, une multiplication et une transformation des formes filtrantes, en granulation, puis en bacille ; c'est le granule à évolution ascendante de *Ninni* (183), mais les faits ne se passent pas toujours ainsi ; il est parfois impossible de déceler les formes bacillaires dans les ganglions, même dans les délais normaux ; il semble alors que les formes filtrantes introduites dans un organisme se désagrègent et disparaissent ; c'est le granule à évolution descendante (*Ninni*).

Faut-il attribuer cette différence d'action pathogène à la virulence variable des formes filtrantes ou à l'influence du terrain ?

La virulence semble intervenir ; les filtrats de souche avirulente, de B. C. G., par exemple, donnent des infections éphémères, curables, alors que les filtrats de souche virulente déterminent quelquefois des infections très graves.

La quantité intervient pour une large part : un filtrat inoculé à petite dose ne détermine qu'un processus léger, non évolutif ou même éphémère, tandis que le même filtrat inoculé en grande quantité ou mieux, de façon continue, entraîne la mort du sujet.

L'influence du terrain n'est-elle pas plus importante ? De nombreux auteurs ont signalé que des quantités équivalentes d'un même filtrat, inoculées à des animaux différents, ont des effets très variables : elles entraînent des troubles mortels quelquefois, une simple hypertrophie ganglionnaire temporaire le plus souvent et même parfois, elles ne déterminent aucun symptôme visible. D'autre part, plusieurs expérimentateurs, *Reynes et Aubertin* (218) en particulier, ont observé la régression, la résorption complète d'une infection bénigne, et même de lésions caséuses considérables qui contenaient des bacilles acido-résistants.

Sanarelli et Alessandrini font remarquer la différence de sensibilité du cobaye vis-à-vis des bacilles et des formes filtrantes. Cet animal, en effet, très sensible au bacille tuberculeux humain ou bovin, offre une réceptivité très variable envers les formes filtrantes de ces mêmes bacilles.

Quel est le mode d'action des formes filtrantes ?

Il faut reconnaître qu'il n'est pas établi, mais encore hypothétique. Les formes filtrantes ne déterminent pas de lésion au point d'inoculation, mais dans les ganglions où elles se multiplient et évoluent. Faut-il attribuer les lésions ganglionnaires aux formes filtrantes ou aux formes qui en dérivent ? Puisque nous trouvons des

ganglions hypertrophiés sans bacille dans leur parenchyme, nous pouvons en déduire que l'hypertrophie est due aux formes filtrantes. Par contre, les lésions tassées renferment toujours des bacilles acido-résistants ; les formes bacillaires issues des formes filtrantes semblent jouer un rôle spécial dans ces lésions ; il pourrait y avoir deux étapes dans l'action pathogène : lésions dues aux formes filtrantes, puis lésions imputables aux éléments dérivés des formes filtrantes.

Les formes filtrantes agissent-elles à la façon d'un parasite, d'un corps étranger qui infecterait les leucocytes, entraînerait le blocage leucocytaire, la destruction de ces éléments, et par suite une libération de protéine ?

Agissent-elles, au contraire, comme un parasite vrai par introduction de protéine étrangère ? L'apparition d'un état allergique serait une preuve de cette pathogénie ; le temps nécessaire à l'apparition de cet état allergique serait employé par l'organisme pour détruire les corps étrangers.

N'y a-t-il pas sécrétion d'une substance toxique analogue à la tuberculine ? On peut l'admettre à première vue, puisque l'introduction de formes filtrantes dans un organisme, rend ce dernier allergique. Dans les expérimentations, un filtrat de culture renferme des formes filtrantes et de la tuberculine (exotuberculine de *Finzi*). Dans l'infection héréditaire, la barrière placentaire est franchie par les formes filtrantes et la tuberculine sécrétée par les bacilles de la mère. Mais, dans ce dernier cas, nous remarquerons que l'allergie n'apparaît pas de suite ; bien plus, l'allergie à la tuberculine apparaît après une période d'allergie au filtrat (*Popper* et *Raileanu*).

Van Deinse (70), enfin, a pu constater que les filtrats additionnés de phosphate de chaux pour précipiter les

toxines, selon la méthode de *Roux*, sont plus pathogènes que les filtrats non précipités.

Mode de défense de l'organisme

Contre les bacilles tuberculeux, l'organisme, à l'aide de ses leucocytes polynucléaires et lymphocytes, élabore des cellules géantes, des tubercules qui constituent des prisons.

Contre les formes filtrantes, l'organisme offre une hyperplasie lymphoïde, mais ne forme ni cellules géantes, ni tubercules. Faut-il admettre que les formes filtrantes ne peuvent être englobées par aucun moyen de défense tant qu'elles n'ont pas évolué et augmenté de volume pour perdre leur pouvoir de filtrer ? Sont-elles douées de cette diffusibilité qui annihilerait toute action phagocytaire, tout blocage, tous les essais de localisation ?

Toutefois, l'action leucocytaire existe, elle est démontrée par l'hypertrophie des ganglions et de la rate, la déviation à gauche de la formule d'*Arneth* et les faits expérimentaux.

Nasta, *Jovin* et *Blechmann* (154) ont inoculé des filtrats à des animaux traités aux rayons X ; ils ont obtenu régulièrement la forme cachectisante mortelle.

Le rôle de l'organisme contre les formes filtrantes est encore mis en évidence par *Sanarelli* et *Alessandrini* (239). Ces auteurs ont montré que l'infection par les formes filtrantes est rendue plus grave, et même mortelle, par l'intervention d'une infection secondaire comme la gale, l'accouchement, l'avortement, les infections microbiennes qui affaiblissent la résistance physiologique des animaux et constituent des causes anergissantes.

En résumé, de cette étude nous pouvons conclure que

l'action des formes filtrantes est comparable à une infection parasitaire, à un envahissement leucocytaire, caractérisé par ce fait que, contrairement aux parasites, les formes filtrantes pénètrent par tous les points d'un organisme, pour gagner les ganglions lymphatiques. Cette action varie avec le nombre d'éléments pathogènes, avec leur vitalité, avec le pouvoir de défense de l'organisme.

CHAPITRE II

Symptômes de la tuberculose due aux formes filtrantes

Les observations cliniques sont, jusqu'à ce jour, encore peu nombreuses ; aussi, nous étudierons les symptômes observés chez l'animal inoculé soit avec les filtrats, soit avec les cultures de filtrats, soit avec les ultra-filtrats, avant de décrire l'infection spontanée.

A) SYMPTOMES DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DUE A L'INJECTION DE FILTRAT

Les expériences ont été faites, le plus souvent, chez le cobaye, et les protocoles n'indiquent pas le type de bacilles qui ont fourni les filtrats. Nous ne pourrions pas marquer la différence de sensibilité des animaux de laboratoire avec les formes filtrantes, mais nous distinguerons les symptômes observés à la première inoculation de ceux fournis par la réinoculation, les passages ; nous suivrons la classification d'*Arloing* et *Dufourt* (5) basée sur les caractères anatomocliniques.

a) *Forme nodulaire progressive*

Arloing et *Dufourt* l'ont observée dans 4 pour 100 des cas. Elle est caractérisée par l'absence de chancre d'inoculation, une hypertrophie ganglionnaire perceptible à la palpation et un amaigrissement lent, progressif, qui entraîne la mort de l'animal au cinquième

mois, quelquefois au deuxième. L'injection intradermique de tuberculine à 1/50 révèle l'état allergique qui est constant.

Bonciu et Jonesco (37), *Durand, Benda et Kourilsky* (86), *Fontes* (94), *Musso* (143), *Popper et Raileanu* (208), *De Potter* (210), *Valtis* (281) ont confirmé cette description.

Negre et Valtis (168) font remarquer que cette forme peut être obtenue facilement après inoculation de filtrat, si on soumet les animaux à des injections répétées d'extrait acétonique.

b) *Forme cachectisante*

Arloing et Dufourt l'ont constatée dans 61 % des cas. L'inoculation sous-cutanée de filtrat, entraîne quelquefois une réaction locale légère et momentanée ; l'état général est très bon pendant les 10 ou 15 premiers jours, puis une petite hypertrophie des ganglions devient perceptible à la palpation, un amaigrissement progressif et régulier apparaît toujours dès la troisième semaine. L'animal est triste, indifférent, sans appétit, et meurt en 2 ou 3 mois dans un état cachectique. L'état d'allergie est décelable avec la tuberculine à 1/50.

Van Beneden (29), *Musso* (143), *Popper et Raileanu* (208), *Sweany* (265), *Valtis* (281), *Zuccola* (319) ont confirmé les observations d'*Arloing et Dufourt*.

Aubertin et Reynes (218) signalent qu'ils n'ont constaté cette forme que chez 24 % des cobayes, au premier passage et dans une proportion encore moindre au cours de passages successifs.

Nasta et Blechmann (151) au contraire, obtiennent cet amaigrissement d'une façon constante sur des lapins inoculés avec 5 centicubes de filtrat de culture et exposés aux radiations par les rayons X.

Ninni (183) a obtenu la forme cachectisante et fait remarquer que la mort n'est pas due uniquement aux formes filtrantes, mais à la présence concomittante d'une autre infection latente : pasteurellose, pneumococcie ou pseudo-tuberculose. Cette observation ne nous surprend pas, les effets nocifs aggravants de certaines infections surajoutées ou intercurrentes à la tuberculose sont bien connues des cliniciens ; la tuberculose expérimentale évolue et se généralise beaucoup plus vite chez les cobayes infectés par d'autres microbes ou intoxiqués par des poisons. Toutefois, cette observation à propos de la tuberculose atypique offre des indications importantes. *Ninni* recommande de toujours se méfier de la forme cachectisante chez les animaux inoculés par les formes filtrantes et de rechercher l'autre cause qui a provoqué la mort. *Sanarelli* et *Alessandrini* recommandent de sacrifier les animaux infectés de formes filtrantes plutôt que de les laisser mourir dans un état cachectique, car, ils se montrent souvent, à l'autopsie, envahis par des infections secondaires polymicrobiennes qui gênent beaucoup les recherches bactériologiques, et peuvent modifier le tableau anatomopathologique.

c) *Forme éphémère, passagère, curable*

Arloing et *Dufourt* (5) après inoculation sous-cutanée de filtrat, l'ont observée dans 35 % des cas. Les animaux qui font cette forme caractéristique, ne présentent aucun symptôme notable : ni élévation de température, ni chute de poids. Quelquefois, on peut constater un léger amaigrissement temporaire et une hypertrophie des ganglions voisins du point d'inoculation. Pour déceler cette infection, seules les réactions allergiques sont à utiliser, et encore, elles ne donnent des renseignements que pendant un temps très court, 50 jours

environ avec la tuberculine diluée à 1 p. 50 et les 10 jours suivants, avec des dilutions à 1 p. 25 ou 1 p. 10.

Aubertin et Reynes (218), *Van Beneden* (29), *Durand, Oury et Benda* (84), *Joshinaga et Endo* (114), *Saenz* (229), *Soli* (260), *Veber et Jonesco* (303) ont observé cette forme avec les mêmes caractères.

Popper et Raileanu (208) ont obtenu cette forme sur des cobayes qui avaient reçu en injection intrapéritonéale, 10 centicubes de filtrat de ganglions lymphatiques d'un cobaye mort de forme cachectisante. Ils ont remarqué que le poids diminuait pendant les 42 premiers jours, pour se relever progressivement et redevenir normal 20 jours plus tard.

Pour résumer ces symptômes et montrer leur importance respective, il suffit de regarder le tableau :

Forme nodulaire	4 %
Forme cachectisante	61 %
Forme éphémère	35 %

Aubertin et Reynes (218) ont reproché à *Arloing et Dufourt* de ne pas distinguer dans leur statistique les résultats des inoculations de premier passage, de ceux obtenus par passages successifs. Or, la réinoculation des adénites obtenues sur un premier animal à un sujet sain donne des résultats très divers. On constate parfois la persistance du même pouvoir pathogène, d'autres fois, on observe une augmentation de la virulence et assez souvent la disparition progressive de toute manifestation pathogène.

B) SYMPTOMES

DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DUE A L'INJECTION DE CULTURE DE FILTRAT

Ils sont peu connus, car ces cultures sont difficiles à obtenir, et les expérimentateurs qui ont cherché à les réaliser le faisaient pour étudier la morphologie des formes cultivables. Quelques-uns, cependant, ont éprouvé leur culture au point de vue de leurs propriétés pathogènes.

Valtis et Saenz (289) ont inoculé des cultures de 9 à 23 jours de filtrat de culture de bacille tuberculeux, à la dose de 2-4-5 centicubes dans le péritoine, 10 centicubes sous la peau, sans pouvoir constater aucune lésion tuberculeuse visible, même après 11 mois d'observation, mais l'inoculation intraveineuse de 1 cc. de cette culture détermine chez le lapin, des phénomènes d'intoxication impressionnants : paralysie du train postérieur ou des 4 membres, opisthotonos plus ou moins marqué et mort en 24 à 48 heures, parfois aussi, guérison en quelques jours quand la mort ne survient pas dans les 48 heures.

Ces auteurs ont remarqué que les cultures âgées de moins de 9 jours ou de plus de 25 jours, ou chauffées à 70° n'étaient plus toxiques, ne produisaient plus ces manifestations. Ces symptômes semblent dûs à une toxine très labile prenant naissance dans le milieu de culture à partir du 9^e jour, époque où apparaissent les formes granulaires très fines, non acido-résistantes qui précèdent l'apparition des formes granulaires visibles dès le 23^e jour.

Kirchner (121) inocule 2 cobayes avec un filtrat de produits tuberculeux laissé 14 jours à l'étuve, qui con-

tenait, par suite, des bâtonnets acido-résistants. Il détermine ainsi une maladie toxique, mortelle en 15 à 18 jours, mais sans lésions tuberculeuses, avec uniquement des bacilles dans les ganglions.

Mlle *Feggin* (89) inocule sous la peau ou dans le péritoine de X cobayes, trois cultures de filtrat de souches différentes (bacille humain, bovin et organes tuberculeux). Elle a constaté une très faible virulence, même à fortes doses, une simple hypertrophie ganglionnaire, et que la virulence n'était pas augmentée par les passages.

Aubertin et *Reynes* (218) ont étudié l'action pathogène des cultures obtenues à partir des organes d'animaux inoculés avec des filtrats. De cette façon, il semble que les auteurs aient inoculé non pas les formes filtrantes, mais bien les bacilles issus des formes filtrantes. Dans une première série d'expériences, ils ont utilisé une culture sur milieu de *Læwenstein* à partir de ganglions de cobaye inoculé avec le filtrat d'une culture jeune de bacille tuberculeux (souche Ratti) ; ils n'ont obtenu que des lésions minimales, la formation d'une petite quantité de caséum au point d'inoculation avec ou sans adénopathie satellite. Ce caséum se résorbait sur les animaux d'un même passage, en un temps plus ou moins long, et n'était pas constamment transmissible.

Au contraire, *Aubertin* et *Reynes*, dans une deuxième série, inoculent 0,2 à 1 milligramme d'une culture obtenue à partir d'un ganglion caséux de cobaye inoculé avec le filtrat d'un voile d'un mois sur Sauton, d'une souche de bacille isolée d'un crachat. Ils ont obtenu un petit abcès caséux au point d'inoculation avec adénopathie satellite et quelques tubercules dans la rate, et 3 à 4 mois après l'inoculation une tuberculose généralisée, transmissible en série. *Aubertin* et *Reynes*

font remarquer que le pouvoir pathogène de ces cultures est encore inférieur à celui de la souche de bacilles dont elles ont été isolées par filtration et passage à l'animal ; cette souche, en effet, tue le cobaye à la dose de un cent millième de milligramme.

Sanarelli et Alexandrini (238) ont inoculé à des cobayes des doses variables du liquide de Sauton ou du bouillon glycérimé dans lesquels ils avaient tenu immergés pendant 25 jours, des sacs de collodion contenant des bacilles tuberculeux virulents (souche *Val-lée*). Ce liquide présentait alors une opalescence légère et renfermait des granulations faiblement acido-résistantes. Ces auteurs ont constaté le tableau anatomique et bactérioscopique de l'infection atypique *Cal-mette Valtis*, les formes éphémères et cachectisantes à l'inoculation première, et par passage à des cobayes neufs, ils ont observé parfois, sur ces derniers, l'évolution d'une tuberculose typique avec de véritables nodules dans les différents organes.

Ces quelques observations nous prouvent que le pouvoir pathogène des cultures de filtrat est très variable, comme celui des formes filtrantes obtenues par simple filtration. Aussi, *Aubertin et Reynes* concluent que les éléments filtrables ont « un potentiel de virulence propre, indépendant dans une certaine mesure, du nombre de ces unités et de leur forme, et aussi de la virulence de la souche mère ».

C) SYMPTOMES
DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE
DUE A L'INTRODUCTION DE SAC BACILLIFÈRE
DANS LE PÉRITOINE

Sanarelli et Alexandrini (240) ont réalisé une infection expérimentale qui doit être étudiée spécialement, car elle se rapproche des conditions naturelles par plusieurs points. Tout d'abord, l'introduction d'un sac bacillifère donne une infection continue par les formes filtrantes, et par suite des « réinoculations multiples, successives et rapprochées de filtrat ». D'autre part, la paroi du sac est comparable à la barrière placentaire dans la contamination in-utero : le sac représente la mère tuberculeuse et le cobaye à la place du fœtus. Enfin, l'organisme du cobaye porteur d'un sac peut être comparé à celui d'un sujet porteur d'un foyer bacillaire qui se réveille et donne des formes filtrantes.

Quels sont les résultats obtenus par cette méthode ?

Sanarelli et Alessandrini n'ont jamais constaté la forme éphémère, curable, ni la forme nodulaire, mais toujours la forme cachectisante mortelle.

Ils résument en ces termes le tableau clinique : « Parfois les cobayes qui ont reçu un sac bacillifère dans le péritoine, ne semblent d'abord pas en souffrir. Bien plus, il arrive que l'on constate des augmentations de poids. Mais, tôt ou tard, en général au bout d'une vingtaine de jours, les animaux commencent à maigrir plus ou moins lentement, deviennent cachectiques et finissent pas succomber dans un laps de temps très variable, de 50, 80, 100 jours. Dans des cas exceptionnels, les animaux peuvent, en maigrissant progressi-

vement, succomber aussi au bout de 25 jours seulement ».

Sanarelli et Alessandrini ont recherché si les ultrafiltrats obtenus avec les sacs, gardaient la même action pathogène après un séjour plus ou moins long dans le péritoine des cobayes et ont utilisé, pour cette étude, la méthode des passages de péritoine à péritoine. Ils ont remarqué que les ultrafiltrats devenaient plus actifs et tuaient les cobayes dans un laps de temps de plus en plus court, au fur et à mesure des passages. Toutefois, les formes filtrantes gardent leur lymphotropisme, elles ne déterminent que des lésions inflammatoires et ganglionnaires plus ou moins accentuées, sans produire de tubercules.

Sanarelli et Alessandrini attirent l'attention sur deux signes qu'ils ont remarqués constamment chez les cobayes morts de forme cachectisante, même après injection sous-cutanée du filtrat. Ce sont : d'une part, la présence d'une sérosité sanguinolente dans le péritoine, d'autre part, une urine acide plus ou moins albumineuse. Ce dernier signe n'est évidemment pas spécifique, on le trouve dans certains stades de la tuberculose et dans d'autres maladies infectieuses et cachectisantes, mais il mériterait être recherché en clinique, bien qu'il soit souvent difficile de recueillir le matériel nécessaire chez les nouveau-nés de toutes espèces, car de tels signes sont peu nombreux.

D) SYMPTOMES
DE TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE
CHEZ LES FOETUS NÉS DE MÈRES INOCULÉES
DE FORMES FILTRANTES

Arloing et *Dufourt* (4) ont étudié les premiers la tuberculose expérimentale due aux formes filtrantes chez le cobaye nouveau-né. Ils ont constaté 3 conséquences : le nouveau-né est indifférent ou il présente un retard temporaire dans l'accroissement pondéral avec un état d'allergie, ou il montre un amaigrissement qui le conduit à la cachexie et à la mort.

Fontes (94) a observé dans des expériences identiques la mort des foetus de cobayes, pendant la phase intra-utérine.

Valtis et *Saenz* (290) ont fait la même expérience sur une brebis qui a mis bas un agneau cachectique.

Ces faits ont été confirmés par un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels nous citerons *Rabinowitch Kempner* (212) en Allemagne, *J. Van Beneden* (29) en Belgique, *De Bonis* (39), *Nasso* (145), *Magliavacca* (133), *Zuccola* (318), *Musso* (143), *Vascellari* (297), *Urizio* (269) en Italie.

E) SYMPTOMES DE LA TUBERCULOSE SPONTANÉE DUE AUX FORMES FILTRANTES

Ces symptômes sont encore mal connus en médecine humaine, et cela pour plusieurs raisons. La connaissance des formes filtrantes est relativement récente, d'autre part, leur mise en évidence exige une technique rigoureuse, difficile à réaliser, et surtout du fait qu'il faut, pour attribuer la pathogénie aux formes filtrantes, démontrer l'absence de bacilles tuberculeux. Un seul cas est favorable à l'étude de ces symptômes : c'est celui du nouveau-né de mère tuberculeuse sans lésion placentaire.

Couvelaire, Valtis et Lacomme (64) ont signalé que les formes filtrantes, par infection transplacentaire, peuvent déterminer la mort rapide du fœtus ou du nouveau-né, par dénutrition progressive, mais que le nourrisson qui a résisté à cette infection, ne présente pas d'affection, à condition qu'il ne soit pas réexposé à des réinfections bacillaires.

L. Bernard et Debre ont constaté des cas de mort inexplicable chez des enfants nés de mère tuberculeuse, sans lésion placentaire.

Paisseau, Valtis, Van Deinse, Patry ont observé chez des enfants atteints de cachexie progressive qui fait penser cliniquement à la tuberculose, une néphrite aiguë avec œdème, albuminurie massive, hématurie, azotémie, présence de corps biréfringents dans les urines et une réaction péritonéale. Ces enfants présentent une intra-dermo réaction positive au filtrat tuberculeux et négative à la tuberculine à 1 p. 100. D'autre part, l'urine inoculée à des cobayes montre la présence du

virus tuberculeux à la forme filtrable. Ces résultats plaident en faveur de la nature tuberculeuse, longtemps soupçonnée, de certaines néphrites de l'enfance.

Paraf et *Dèbre* (195) ont fourni des observations analogues dans la néphrite de l'enfance.

Devraigne, *Valtis* et *Van Deinse* (76) signalent le cas d'un enfant né à terme d'une mère atteinte de tuberculose pulmonaire, et mort le huitième jour après la naissance, avec le syndrome typique de dénutrition progressive. Ces auteurs n'ont relevé aucune lésion à l'autopsie pour expliquer la mort, mais ont mis en évidence les formes filtrantes par inoculation des différents organes.

Ces observations confirment l'hypothèse émise par *Calmette*, *Couvelaire* et *Lacomme* sur le rôle des formes filtrantes dans la genèse du syndrome de dénutrition progressive chez les enfants nouveau-nés de mère tuberculeuse.

Les symptômes de l'infection in utéro par les formes filtrantes sont donc la mort ante partum, la dénutrition progressive avec ou sans adénité, un léger retard temporaire dans l'accroissement pondéral.

CHAPITRE III

Anatomie pathologique

A) TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

Les formes filtrantes inoculées aux animaux de laboratoire sensibles, déterminent des lésions dont l'ensemble est connu sous le nom de Tuberculose Atypique de Calmette et Valtis. Elle est caractérisée par l'absence de chancre d'inoculation, une réaction des ganglions lymphatiques et de la rate, une émaciation musculaire temporaire ou progressive, une hypertrophie du tissu conjonctif, une altération de la circulation capillaire dans le parenchyme des organes : infarcti, hémorragie, de la sérosité sanguine dans le péritoine et de l'albumine dans l'urine. Les ganglions lymphatiques et la rate présentent les lésions les plus caractéristiques.

1° *Ganglions lymphatiques*

Les lésions ganglionnaires affectent deux types différents : une hypertrophie simple ou accompagnée de caséification.

a) *Hypertrophie diffuse simple.*

Le volume de ces ganglions est très variable; parfois très volumineux, quelquefois volume normal ou presque normal même si l'animal meurt en pleine cachexie, en général plus ou moins gonflés, de la grosseur d'une lentille à celle d'une noisette, congestionnés, hémorragiques. Cette hypertrophie peut être gé-

nérale, tous les ganglions sont de même volume, ou locale, un seul ganglion réagit et c'est en général le ganglion tributaire du point d'inoculation. Enfin, la réaction peut être partielle et montrer une hypertrophie légère de plusieurs ganglions avec l'un d'entre eux très développé.

L'aspect des ganglions est important à observer : rose vif sur un animal sain, il devient gris sale, parfois jaunâtre sur l'animal atteint de formes filtrantes.

La coupe montre une consistance plus ferme, une section nette plane, grisâtre, terne uniformément ou avec un semis de plages plus claires, jaunâtres ou blanchâtres sur un fond plus gris.

La pression fait sourdre très peu de suc ganglionnaire ; pour faire un frottis, il faut écraser une mince tranche ganglionnaire entre 2 lames.

b) *Hypertrophie et caséification.*

Le volume est plus gros que celui des ganglions hypertrophiés, leur poids varie de 1 à 2 grammes, alors qu'il oscille entre 5 et 10 centigrammes chez l'animal sain. La consistance est ferme, la paroi est lisse, régulière, aucun signe extérieur ne laisse supposer la caséification, mais la coupe donne un liquide blanc jaunâtre, épais, parfois fluide gris qui occupe une cavité plus ou moins grande du ganglion.

2° *Rate*

Cet organe présente une réaction caractéristique dans l'infection par les formes filtrantes. Son volume est deux à quatre fois plus gros qu'à l'état normal. Sa coloration n'est plus jaunâtre chez le cobaye, mais rouge foncé avec souvent quelques petits points blanchâtres, rares ou nombreux, légèrement surélevés, qui correspondent aux corpuscules de *Malpighi* hyperthophiés.

Les lésions que nous avons indiquées ne se retrouvent pas chez tous les animaux inoculés de virus filtrant tuberculeux, elles sont plus ou moins accentuées suivant la forme anatomo pathologique, la méthode d'inoculation, le nombre de passages, sans tenir compte de la virulence de l'agent pathogène ni de la réceptivité des animaux.

Forme nodulaire : Arloing et Dufourt (5) ont constaté la présence « de formes nodulaires caractéristiques et indiscutables, peu nombreuses cependant, même discrètes, sur les viscères normalement atteints, tels que, foie, rate, plus intenses en général au niveau des ganglions lymphatiques hypertrophiés et partiellement caséeux ».

Popper et Raileanu (208) ont observé des lésions caséuses et même des ulcérations sur les différents viscères. Ces ulcérations sont-elles dues aux formes filitrantes ou bien à l'action de germes associés ?

Forme éphémère : Selon le moment de la sacrifice des cobayes, selon la période de l'évolution, on notera un amaigrissement plus ou moins marqué, une hypertrophie ganglionnaire plus ou moins visible et parfois même toute lésion microscopique aura disparu.

Forme cachectisante : Ici, l'amaigrissement est constant et il est accompagné d'une hypertrophie ganglionnaire et splénique plus ou moins importante, souvent légère, ce qui s'explique peut-être par la disparition des moyens de défense de l'organisme.

Rappelons que la méthode des passages fournit des lésions identiques mais plus évidentes et plus étendues, à condition de sacrifier les cobayes 15 à 40 jours après le début de l'infection par le virus filtrable pour chaque passage.

Cette méthode permet de voir une hypertrophie lympho-ganglionnaire et splénique très marquée, et même une tuberculation initiale du poumon, mais, si on garde des animaux pendant 4 ou 6 mois, à l'autopsie, tous les signes de l'infection ont disparu.

Ninni indique une lésion un peu spéciale que l'on observe après l'inoculation intra-ganglionnaire de virus filtrable. « La surface pleurale du poumon est couverte de rares petits points roses ou rose-grisâtre qui simulent l'aspect de tubercules élémentaires produits par le bacille de Koch »... du deuxième au quatrième mois il est fréquent de rencontrer sur la plèvre des épaissements localisés sous forme de petites taches plus ou moins étendues, qui offrent l'aspect d'une anthracose limitée et atypique.

B) TUBERCULOSE SPONTANÉE

Les cliniciens ne peuvent étudier l'anatomie pathologique que dans les formes cachectisantes et nodulaires mortelles. La forme nodulaire présente les mêmes lésions que l'infection bacillaire, par suite la différenciation est difficile et n'a pas été signalée, à notre connaissance.

La forme cachectisante de l'enfant, au contraire, a été signalée depuis quelques années par de nombreux auteurs qui observent tous un amaigrissement très prononcé qui traduit l'état de dénutrition progressive, indiquée par *Couvelaire* et l'absence de toute lésion pouvant expliquer la mort.

Il est permis d'espérer que les lésions microscopiques seront mieux connues dans un avenir très proche, et c'est la médecine vétérinaire qui, grâce à son vaste champ d'action, précisera les caractères anatomo-pathologiques de cette affection, quand un moyen de diagnostic pratique et fidèle permettra de la déceler.

CHAPITRE IV

Histologie pathologique

A) FORME CACHECTISANTE ET FORME ÉPHÉMÈRE

Dans ces deux formes, les lésions microscopiques sont identiques au point de vue histologique ; elles ne diffèrent que par leur évolution qui est progressive dans la forme cachectisante, temporaire et régressive dans la forme éphémère. Aussi, nous ne les différencierons pas.

1° Ganglions

Arloing, Favre, Josserand et Charachon (18) ont signalé les premiers l'existence dans les ganglions lymphatiques d'une hyperplasie lymphoïde intense avec épaissement du reticulum, mais sans foyer de caséification ni cellules épithélioïdes.

Consoli (58 bis), *Manganotti* (138), *Mlle Robles* (220), *Soli* (260) ont retrouvé les mêmes lésions.

Sabrazès (228) a donné une description détaillée des modifications histologiques des ganglions infectés par les formes filtrantes.

La capsule montre une réaction caractérisée par une hyperplasie des fibroblastes et une infiltration de lymphocytes associés à quelques lymphoblastes.

Le tissu réticulo-endothélial fournit de nombreuses cellules d'aspect très variable : sphéroïde à un gros noyau, cellules à noyaux multiples juxtaposés en mosaïque, cellules monoblastiques et monocytaires.

Le tissu ganglionnaire forme en certains points où il a proliféré des foyers irréguliers, des amas lymphadénoïdes qui réalisent de très grossières ébauches de follicules, et qui renferment de très nombreux plasmocytes à noyau simple ou double, des lymphocytes pycnotiques et de grandes cellules globuleuses à noyau clair binucléolé.

La présence de ces éléments lymphocytaires, réticulocytaires et plasmocytaires, donne au tissu ganglionnaire un aspect un peu moins condensé qu'à l'état normal.

Le suc ganglionnaire se montre composé à l'examen cytologique de polynucléaires, de nombreuses cellules rondes macrophagiques et de quelques fibres conjonctives. L'examen bactériologique permet de déceler des bacilles acido-résistants.

2° Rate

Mlle *Robles* (220) cite une hyperplasie folliculaire constante et une transformation épithélioïde partielle des follicules.

Lovisato (129) constate en plus de cette hyperplasie, des infiltrations périvasculaires et de petits foyers d'hémorragie capillaire.

Zetchnovizer et *Karout* (315) ont vu des cellules géantes dans le tissu splénique.

3° Foie

Consoli (58 bis) observe une hyperémie et une infiltration lymphocytaire.

Mlle *Robles* (220) constate une infiltration périvasculaire qui forme, en certains points, de véritables manchons, surtout autour des veines, par augmentation du nombre des noyaux dans leur adventice.

Rigobello (219) signale la présence de quelques foyers de nécrose.

4° Poumon

Pour certains auteurs, les lésions microscopiques dues aux formes filtrantes dans le parenchyme pulmonaire seraient les plus nettes et les plus constantes.

Mlle *Robles* (220) constate dans le poumon la même infiltration périveineuse que dans le foie.

Magliavacca (235) et *Guardabassi* (100) remarquent que cette infiltration périveineuse entraîne un épaissement considérable des travées interalvéolaires et même parfois la disparition des alvéoles qui sont remplacées par un tissu compact constitué par des lymphocytes, des cellules épithéliales et des éosinophiles.

Delarue et *De Santis Monaldi* (74) ont comparé les lésions pulmonaires obtenues chez le cobaye par injection intratrachéale de filtrat, chauffé ou non, et de bacilles tués ou non. Ils ont vu que les lésions sont à peu près identiques et non spécifiques dans les premiers jours, en raison de l'unité réactionnelle du parenchyme pulmonaire, mais que bientôt les altérations ont une spécificité morphologique et apparaissent fort différentes suivant la substance injectée. Le filtrat virulent ^vprovoque l'apparition d'un processus interstitiel intense et diffus, et une infiltration lymphoïde péri-vasculaire.

5° Sang

Nasta et *Blechmann* (149) observent dans le sang des cobayes inoculés une augmentation du nombre des polynucléaires et une diminution des éosinophiles.

De Sanctis Monaldi (242) remarque la déviation à gauche de la formule d'*Arneth*. Cet auteur a montré, de plus, que cette modification de la formule sanguine due aux formes filtrantes ne se reproduisait pas avec le filtrat chauffé à 80°, ni avec la tuberculine centrifugée et décantée, mais que toutefois le culot de centri-

fugation de la tuberculine entraîne cette modification.

Cette étude histo-pathologique de la tuberculose atypique nous montre l'importance du système réticulo-endothélial dans la défense de l'organisme contre les formes filtrantes. Dans la forme cachectique, ces lésions s'accroissent jusqu'à la mort de l'animal. Dans la forme éphémère, les lésions régressent. A quel moment les observera-t-on ?

Ninni et Tramontano (183) ont noté que les altérations cellulaires présentent leur maximum d'intensité du vingtième au trentième jour et qu'elles régressent après le quarantième jour pour ne plus former qu'un simple épaississement du tissu collagène ou un tissu fibro-épithélioïde.

Ninni et Tramontano (183) ont étudié l'histo-pathologie chez les cobayes nés de mères tuberculeuses ou inoculées de formes filtrantes. Ils ont observé les mêmes modifications histologiques, mais avec une gravité plus accusée.

B) FORME NODULAIRE

Les expérimentateurs n'ont pas fait une étude histologique spéciale de cette forme de tuberculose atypique ; ils ont conclu à l'identité des lésions dues au bacille (type *Villemin*) et aux formes filtrantes de cette forme.

Aubertin et Reynès (218) ont voulu faire cette étude, et ils ont constaté que cette conclusion n'était pas prématurée. Cependant, ils font remarquer qu'entre les lésions discrètes du type *Calmette-Valtis* et celles du type *Villemin*, tous les intermédiaires sont possibles : hypertrophie lymphoïde simple, phénomène de pycnose avec formation réticulaire, caséification simple, abortive ou générale.

CHAPITRE V

Diagnostic

Le diagnostic, tant clinique qu'expérimental, de la tuberculose due aux formes filtrantes, est toujours difficile, et, s'il est malaisé chez le nouveau-né, il devient presque impossible chez l'adulte ; on ne peut affirmer l'absence de bacilles, ni assurer que les formes bacillaires décelables n'ont pas le pouvoir pathogène des bacilles de Koch typique. Ce diagnostic sera basé sur les commémoratifs, la constatation de divers symptômes et lésions, les signes fournis par l'étude de la formule leucocytaire, la recherche des formes issues du virus filtrant, les résultats des méthodes expérimentales de diagnostic.

DIAGNOSTIC SUR LE VIVANT

Les commémoratifs sont d'une importance capitale du fait de l'hérédité des formes filtrantes et de l'hérédité de terrain. Si la mère est atteinte de tuberculose, le nouveau-né est infecté par les formes filtrantes du virus. Il n'est atteint par le bacille, à sa naissance, que si la mère porte des localisations génitales. Si le nouveau-né a vécu dans un milieu infecté, s'il n'a pas été séparé de sa mère, s'il a été nourri par elle, l'infection bacillaire a pu se réaliser après sa naissance.

Les commémoratifs indiqueront quelle a été l'évolution de la maladie, les signes présentés par le malade, la courbe de poids, l'état de l'appareil digestif, et, par

suite, ils permettront d'éliminer les affections fréquentes chez les nouveau-nés, erreur de diététique, parasitisme...

Les signes cliniques sont : l'état général, la réaction ganglionnaire et splénique que la radioscopie pourrait aider à observer, la courbe thermique, la présence d'albumine dans l'urine.

Les causes d'erreur sont nombreuses ; nous signalerons la curabilité des adénites, la réaction signalée par *Weil, Hallée et Turpin*, à la suite d'administration du B. C. G. Ces auteurs ont observé que, dans quelques cas, 7 à 8 %, l'injection de B. C. G. provoque l'apparition d'une infection : la Bécégite, d'ailleurs bénigne, caractérisée par le développement d'adénopathies sous-cutanée et trachéo-bronchique, qui évoluent en 25 à 30 jours et disparaissent.

DIAGNOSTIC SUR LE CADAVRE

Il serait très important, car il permettrait de déceler la tuberculose chez la mère, de soupçonner l'infection chez le frère du malade dans le cas de gestation gémellaire chez le veau et le chien, par exemple. Remarquons qu'en médecine vétérinaire, l'autopsie est toujours possible, par suite, toutes les méthodes de diagnostic peuvent être utilisées, et les résultats que l'on obtiendrait, pourraient être appliqués à la médecine humaine.

Il faut examiner l'état du cadavre pour juger l'amaigrissement ou la cachexie, puis les ganglions et la rate, la sérosité sanguine péritonéale, ces signes peuvent être peu caractéristiques ; il faut examiner des frottis de ganglions et recourir aux méthodes expérimentales.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Examen du sang

Les modifications que subissent les globules blancs sont susceptibles de fournir quelques indications, mais ces variations ne sont pas spécifiques de l'infection tuberculeuse due aux formes filtrantes; elles s'observent notamment après administration de B. C. G.

Examen des autres organes

Les altérations histologiques de la rate, des ganglions, du foie, du poumon, que nous avons signalées, peuvent fournir quelques précisions heureuses, mais leurs recherches doivent être faites par un spécialiste; elles sont longues, difficiles et onéreuses. De plus, ces altérations ne sont pas spécifiques et s'observent notamment après injection de B. C. G., ainsi que l'a remarqué Coulaud (60).

DIAGNOSTIC EXPÉRIMENTAL

a) Recherche directe des Formes Filtrantes

Cette méthode est basée sur la transformation des formes filtrantes invisibles en éléments bacillaires visibles dans l'organisme des animaux ou dans un milieu de culture approprié.

Inoculation.

Pendant longtemps, la technique de cette recherche était d'une application difficile, elle exigeait un grand nombre d'animaux, la filtration préalable du produit, l'observation constante, attentive et longue des animaux, en raison de l'absence fréquente de signes cliniques et de la curabilité des lésions.

Paisseau (187), Calmette (47) avaient conseillé de sa-

crifier un animal toutes les 5 semaines pour déceler l'hypertrophie des ganglions que la palpation ne permet pas d'apprécier. Cette méthode offrait, en plus, l'avantage de reconnaître l'intégrité des viscères et de ne pas méconnaître une adénopathie profonde qui pourrait rester inconnue.

Toutefois, cette méthode, bonne au point de vue expérimental, n'était pas applicable au diagnostic clinique qui doit être précoce.

Actuellement, les méthodes de *Ninni*, de *Van Deinse*, en particulier, donnent un résultat rapide. Cependant, elles exigent encore une grande attention et dans la recherche des formes visibles et dans leur interprétation.

La recherche des formes visibles issues des formes filtrantes est souvent longue et pénible. Elle doit être pratiquée même sur les organes sains en apparence. Les formes issues de formes filtrantes ne sont pas forcément des bâtonnets-acido-résistants, mais peuvent être des granulations acido-résistantes ou non. Enfin, seuls les résultats positifs ont une valeur.

Les causes d'erreurs sont nombreuses. Nous citerons en particulier celle due au B. C. G. Nous savons que le B. C. G. a des formes filtrantes. Si on inocule un filtrat d'organe prélevé sur un sujet qui a reçu du B. C. G., ce filtrat contient des formes filtrantes de B. C. G. qui, inoculées à un cobaye, se transforment en formes visibles. Comment différencie-t-on les formes bacillaires issues d'un filtrat de B. C. G. de celles issues de formes filtrantes d'un bacille tuberculeux virulent ?

Calmette, dans sa technique pour la mise en évidence du virus tuberculeux filtrant, recommande d'inoculer le produit suspect sans filtration préalable aux cobayes et fonde cette technique sur le fait qu'une infection pancibacillaire se différencie facilement

d'une infection due aux formes filtrantes. Ceci est exact quand on compare un bacille virulent et sa forme filtrante, mais la virulence varie avec la souche du bacille, son type, l'animal inoculé, la voie d'inoculation, la dose.

Ninni et Tramontano (183) ont observé chez les cobayes inoculés de bacille aviaire par voie lympho-ganglionnaire, une infection générale caractérisée par une polynucléose puis une infection spécifique caractérisée par la présence de nodules formés de cellules épithélioïdes et de cellules géantes, puis la *restitutio ad integrum* dans un délai de 4 mois, avec simple épaissement du tissu collagène dans tous les organes (foie, rate, poumon), sauf le ganglion inoculé qui montre une abcédation circonscrite persistant pendant 8 mois, au moins.

Il importe donc d'employer des techniques rigoureuses et il serait souhaitable que tous les expérimentateurs utilisent la même méthode.

Cultures.

Elles sont d'une réalisation très difficile à partir d'un organe suspect ; elles ne s'obtiennent qu'à partir d'un organisme de cobaye de passage.

Toutefois, *Ninni* a montré qu'elles s'obtenaient facilement quand les formes filtrantes étaient à l'état granulaire. L'obtention plus ou moins facile d'une culture pourrait être un signe pronostic de l'infection.

RECHERCHE INDIRECTE DES FORMES FILTRANTES

a) *Recherche des anticorps spécifiques dans le sérum*

Bocchini (35) signale qu'il n'a jamais obtenu chez les cobayes inoculés avec des filtrats tuberculeux, une déviation du complément positive.

Valtis et Lacomme (285) ont trouvé des anticorps dans les filtrats de produit de broyage de ganglions prélevés chez les nouveau-nés de mère tuberculeuse.

Calmette et Valtis (48) ont montré que le sérum des animaux infectés par les formes filtrantes, contenait des anticorps. Ils les ont mis en évidence par la réaction de *Bordet et Gengou* avec l'antigène méthylique dans le sang d'un agneau et de sa mère inoculée 42 jours avant la mise bas, avec un filtrat. Cette expérience nous confirme que les anticorps traversent le placenta.

Valtis et Van Deinse (295) ont mis en évidence les propriétés antigènes des filtrats. Ils ont inoculé à plusieurs reprises et à haute dose par voie veineuse à un cheval, les filtrats de voiles jeunes de souche *Vallée* sur Sauton. Le sérum ainsi préparé ne flocculait d'abord que par des filtrats, mais il est devenu flocculant plus tard, vers le quatrième mois, après le début de traitement pour la tuberculine diluée au vingtième.

Valtis et Van Deinse ont suspendu les injections de filtrat ; le pouvoir flocculant a disparu vis-à-vis de la tuberculine et du filtrat. Une nouvelle injection de filtrat a suffi à la faire réapparaître plus fort qu'auparavant vis-à-vis du filtrat, plus faible vis-à-vis de la tuberculine.

Il semble donc que les filtrats sont doués de propriétés antigéniques, mais jusqu'à présent, cette propriété n'a pas été utilisée dans un but diagnostique. Deux remarques doivent être faites sur les résultats qui seraient fournis par cette méthode : tout d'abord, les anticorps que l'on peut déceler chez le jeune peuvent provenir de la mère par voie transplacentaire. D'autre part, *Calmette, Boquet et Negre* (45) ont montré que le B. C. G. est un excellent antigène et qu'il détermine dans l'organisme (veau et lapin) où on l'introduit, la

formation d'anticorps qui apparaissent identiques à ceux produits par l'injection de bacilles virulents ou atténués, ou par l'infection tuberculeuse naturelle.

b) Réactions allergiques

Les réactions ont fait l'objet d'un chapitre spécial ; aussi, nous ne reprendrons pas leur étude. Nous avons vu, d'après les expériences de *Popper* et *Raileanu*, en particulier, que l'injection intradermique de filtrat de bacilles tuberculeux permet de déceler d'une façon constante l'état d'allergie chez les nouveau-nés de mères phthisiques, alors que la tuberculine, même employée à forte concentration, ne révèle cet état que beaucoup plus tard.

Le manuel opératoire est très simple : une injection intradermique de filtrat chauffé pour éviter la dissémination des formes filtrantes dont la virulence est inconnue.

Aurait-on de meilleurs résultats en utilisant le filtrat d'une culture de type correspondant à celui des formes filtrantes infectant le malade, comme *Lesbouyries* en obtint par l'emploi des diverses tuberculines dans le diagnostic des infections bacillaires, chez le chien, notamment ?

Ce point n'a pas été étudié jusqu'à présent, à notre connaissance, et pourtant, ce serait un élément important pour établir le pronostic de l'infection.

Les avantages de cette méthode sont nombreux, la technique est simple, le matériel nécessaire serait facile à se procurer, les résultats sont très rapides. L'application à la médecine vétérinaire serait très indiquée, au moins chez le veau et le chien ; les résultats serviraient à la prophylaxie de la tuberculose.

Notons que *Valtis* (289) a signalé que les sujets vaccinés au B. C. G. réagissent aux injections de tubercu-

line ou de filtrat. *Saenz* (229) a montré que le B. C. G. est capable de créer une hypersensibilité durable des téguments.

CONCLUSION

Le diagnostic de la tuberculose due aux formes filtrantes doit être précoce et facile, c'est-à-dire qu'il doit être posé sans avoir besoin de laboratoire. Pour cela, il faut accorder une large part aux commémoratifs que l'on peut recueillir sur la mère du jeune malade et sur l'état général de ce dernier, demander en particulier s'il n'a pas reçu de B. C. G., puis observer les signes cliniques et rechercher son état d'allergie à l'aide de l'injection intradermique de filtrat chauffé. Remarquons que cette méthode ne permet pas d'exclure la présence de bacille.

CHAPITRE VI

Pronostic

Contrairement à ce que l'on est enclin à penser au sujet des formes filtrantes, la tuberculose due aux formes filtrantes a un pronostic grave.

La classification d'*Arloing* et *Dufourt*, avec ses pourcentages, nous montre cette gravité.

Forme nodulaire . . . 4 %	} mortelle dans 65 % des cas
Forme cachectisante 61 %	
Forme éphémère. 35 %	

Les deux premières formes sont mortelles, la troisième, soit 35 % des sujets atteints résistent à l'infection à condition qu'ils soient soustraits à la contamination.

De plus, on ne peut pas affirmer, quand on pose le diagnostic, que le sujet n'est atteint que par les formes filtrantes, qu'il ne porte en lui aucun bacille.

Quels seront les éléments susceptibles de permettre l'établissement du pronostic ?

L'état général du sujet, son amaigrissement permettront de présumer ou non la forme cachectisante.

L'âge du malade permettra de juger sa résistance et d'espérer, s'il a résisté quelque temps, l'existence d'une forme éphémère curable.

Le mode d'évolution, le nombre, la virulence du virus ne peuvent être appréciés directement.

Ninni pense que « l'état granulaire du virus tuberculeux conditionne l'efficacité biologique du filtrat. »

De la mise en évidence des granulations, on conclut à la gravité de l'infection, à l'existence d'une phase évolutive. Comment déceler ces granulations ?

Popper et Raileanu expliquent le phénomène de la « réaction dissociée du filtrat à la tuberculine » de la façon suivante : à l'intradermo positive au filtrat correspond la multiplication des formes filtrantes dans l'organisme. Quand apparaît l'intradermo positive à tuberculine, c'est-à-dire l'allergie tuberculinique, les formes filtrantes se transforment en bacilles acido-résistants, tuberculigènes.

Arloing, Dufourt, Josserand et Charachon (15) concluent de leur étude sur l'allergie au filtrat dans la tuberculose humaine à l'adulte, qu'il existe un rapport inverse entre la gravité de l'évolution tuberculeuse avec déchéance de l'état général et l'intensité de la cuti-réaction au filtrat.

« A un processus bacillaire atténué correspond une cuti-réaction au filtrat forte ».

« A l'infection tuberculeuse grave, une filtro-réaction cutanée négative. »

Ainsi, nous avons rassemblé les idées actuelles sur les symptômes, les lésions et les modalités du diagnostic de la tuberculose atypique Calmette Valtis chez le jeune.

Nous n'avons pas envisagé l'étude des diverses affections observées chez l'adulte comme la typho-bacillose, la lympho-granulomatose maligne, la démence précoce, le rhumatisme articulaire, l'érythème polymorphe, le purpura rhumatoïde, les tuberculides... que l'on tend de plus en plus à attribuer aux formes filtrantes. Si l'on met en évidence le virus tuberculeux filtrable dans les humeurs des individus qui présentent ces infections, on n'a pas encore démontré que le virus en est

l'agent spécifique ni qu'il n'existe que sous cette forme.

Enfin, nous n'avons étudié ni le traitement ni les mesures prophylactiques de cette affection, car nous ignorons et le produit thérapeutique spécifique et le devenir des formes filtrantes dans ce milieu extérieur.

TROISIÈME PARTIE

Importance de la connaissance du virus filtrable



Les observations cliniques et les recherches expérimentales sont assez nombreuses maintenant pour que l'on puisse entrevoir l'importance du virus tuberculeux filtrable en pathologie générale d'une part, dans le diagnostic de l'affection d'autre part et que l'on estime son rôle au point de vue de l'hygiène et de l'hérédité.

Aussi allons-nous envisager successivement ces différentes questions.

CHAPITRE PREMIER

Pathologie générale

Les nombreuses recherches bactériologiques faites au sujet des formes filtrables du bacille de Koch ont démontré que ce virus peut se présenter sous plusieurs aspects : éléments filtrants, granulations, bacilles, doués chacun de propriétés pathogènes différentes, et, pour les deux dernières formes, d'affinités tinctoriales variables.

Ces divers éléments semblent représenter les différentes phases d'un cycle évolutif, mais nous ignorons si ce cycle est constant, s'il est obligatoire, s'il se produit chez le même individu ou si certaines formes n'apparaissent que dans certaines conditions pour constituer des formes de résistance par exemple. Nous devons retenir que le virus tuberculeux peut offrir ces différents aspects, qu'il peut pénétrer dans un organisme sous l'une de ces formes. S'il envahit un organisme sous la forme de virus filtrable, celle-ci peut se multiplier et se transformer en granulations, puis en bacilles. S'il

pénètre sous la forme de bacilles, ceux-ci peuvent donner des éléments filtrables et des granulations.

Le virus tuberculeux ne peut-il pas infecter un individu à un autre stade de son évolution, ne peut-il pas infecter un organisme par ses formes granulaires ?

Nous devons nous rappeler désormais que tout organe infecté par le virus tuberculeux peut présenter cet agent pathogène sous l'une de ces formes ou à tous les stades de son évolution. Ces connaissances nouvelles sur la biologie de ce virus conduisent à reprendre quelques expressions classiques de pathologie générale.

a) *Réveil de la tuberculose*

C'est l'apparition d'une phase aiguë chez un tuberculeux chronique. On admet que les bacilles inclus dans les foyers tuberculeux passent de la vie latente à la vie active, reprennent leurs propriétés pathogènes sous des influences souvent inconnues. Nous remarquons que, même à cette période aiguë, la bacillémie est rarement positive. Nous pouvons admettre que les bacilles inclus dans les foyers anciens donnent des formes filtrantes qui se multiplient, se disséminent dans tous les organes et provoquent une septicémie.

Nous pouvons penser d'ailleurs que les formes filtrantes existent constamment dans les humeurs d'un tuberculeux chronique, mais qu'elles existent à l'état latent et ne reprennent leur activité pathogène que sous certaines conditions favorisantes comme l'infection associée par un autre germe.

Lanza (124) a d'ailleurs émis une théorie semblable. Comme nous l'avons indiqué précédemment, cet auteur a mis en évidence des formes filtrantes de virus tuberculeux dans les « épanchements pleurétiques et abdominaux apparemment non tuberculeux de cardiaques » et il explique dans son observation que « le li-

guide avait été prélevé à la période de décompensation, aussi la crise aiguë du cœur a pu stimuler un foyer pré-existant occulte de tuberculose, occasionnant dans le sang une décharge de virus tuberculeux sous la forme d'éléments filtrables ».

b) *Bacillémie tuberculeuse*

Les multiples recherches effectuées pendant ces dernières années sur la présence du bacille de Koch dans le sang des tuberculeux ont fourni des résultats très différents. Quelques auteurs obtiennent un faible pourcentage de résultats positifs, la plupart ont des résultats négatifs. De plus, les bacilles isolés du sang sont peu pathogènes. Comme de nombreux auteurs ont signalé la présence de formes filtrantes dans le sang des tuberculeux, on peut se demander si les bacilles ainsi isolés ne sont pas des formes bacillaires issues du virus filtrable. *Læwenstein* a indiqué récemment une méthode pour la culture des formes filtrantes à partir du sang ; nous pouvons espérer qu'elle sera souvent appliquée et fournira des résultats qui permettront d'éclaircir cette question.

Courmont (61) a publié récemment le résultat de ses recherches poursuivies pendant deux ans sur la bacillémie tuberculeuse par hémoculture et par examen direct. Cet auteur a constaté que chez les cobayes tuberculeux et les malades tuberculeux ou suspects à hémoculture positive, l'examen direct du sédiment sanguin permettait rarement de voir des bacilles acido-résistants en petit nombre (quatorze fois sur soixante-deux), mais montrait assez souvent (vingt-deux fois sur soixante-deux) et en grand nombre des « bacilles nus », non acido-résistants, colorés en bleu par le Ziehl, qu'il a observés la première fois avec *Arloing* en 1888 dans les cultures homogènes liquides. Ces bacilles nus repré-

sentent des formes jeunes, non encore revêtues de leur enveloppe ciro-graisseuse. *Courmont* se demande si ces bacilles peuvent se reproduire dans le milieu sanguin ou s'ils proviennent de foyers où les bacilles adultes leur donnent naissance.

La recherche du virus tuberculeux dans le sang constitue un problème très complexe ; il ne suffit pas de dire que le virus existe, il faut préciser sous quelle forme il est véhiculé dans le sang. D'autre part, la recherche du bacille acido-résistant ne suffit pas, il faut chercher si le virus n'existe pas sous une autre de ses formes évolutives.

c) *Germes associés*

Nous voudrions attirer l'attention sur le rôle des associations microbiennes car l'expérimentation a montré les conséquences très graves qu'elles entraînent. *Ninni* (183), *Sanarelli* et *Alessandrini* (239) ont montré que la mort des nouveau-nés atteints de la forme cachectisante n'était pas due au virus filtrant, mais à l'action simultanée de cet élément et de *pasteurella-pneumocoques* ou pseudo-tuberculeux.

Sanarelli et *Alessandrini* (236) ont fait une constatation très intéressante à ce sujet dans leurs recherches sur l'évolution des formes filtrantes du bacille typhique dans l'organisme animal. Ces auteurs utilisaient la même technique que pour leur étude sur le virus tuberculeux : introduction de sac bacillifère dans le péritoine des lapins. Ils ont remarqué tout d'abord que les formes filtrantes qui ne se développent pas facilement et ne reprennent pas la virulence du bacille d'Eberth dans l'organisme des lapins sains, entraînent la mort en trois à huit jours des lapins qui sont atteints par une infection staphylococcique spontanée ou des lapins qui ont reçu en injection sous cutanée 1 cc. de bouillon de culture

de staphylocoque doré quelques jours avant l'inclusion du sac dans leur péritoïne.

L'examen macroscopique de ces animaux montre un état cachectique, une rate hypertrophiée, et un abcès cassé au point d'inoculation. L'ensemencement du foie, de la rate ou du poumon donne une culture mixte de staphylocoque et de bacille d'Eberth. L'ensemencement de la bile, du sang ou de la sérosité péritonéale donne une culture pure de bacille d'Eberth. Ainsi le staphylocoque doré détermine chez le lapin un état de réceptivité aux formes filtrantes du bacille d'Eberth ; il est doué d'un pouvoir synergique et anergisant. *Sanarelli* et *Alessandrini* ont montré que le colibacille avait la même propriété vis à vis du virus d'Eberth chez le cobaye.

Dévoilera-t-on une association semblable pour chaque virus pathogène vis-à-vis de chaque espèce animale de laboratoire ? La nécessité de cette association nous expliquerait les difficultés éprouvées dans les essais de culture des formes filtrables. D'autre part, cette association serait très importante à rechercher en clinique, une infection chronique peut être masquée par une infection subaiguë car les symptômes, l'évolution et les lésions de la maladie due à ces germes associés ne seront pas les mêmes que ceux de l'infection spécifique. Que donnera l'examen bactériologique ? S'il permet d'isoler plusieurs germes, ne sera-t-on pas tenté de considérer l'un de ces germes comme agent spécifique et les autres comme des « bacilles de sortie ».

CHAPITRE II

Diagnostic

Le diagnostic de la tuberculose a été basé pendant longtemps d'une part sur la recherche des bacilles soit directement, soit après homogénéisation, enrichissement à l'étuve, centrifugation, et, d'autre part, sur la production chez le cobaye de lésions viscérales types Villemain. Les règlements de police sanitaire ont préconisé plus tard l'injection sous cutanée de tuberculine. Depuis quelques années, les cliniciens font rechercher les propriétés sérologiques.

De nombreuses dysharmonies sont signalées entre les résultats fournis par ces méthodes et l'examen macroscopique du malade.

La recherche du bacille était souvent négative, notamment dans le pus d'abcès froid, dans les pleurésies purulentes et séro-fibrineuses, dans les pneumonies caséuses survenant chez les races noires, bien que dans tous les cas, les commémoratifs, les signes cliniques, l'évolution, faisaient invoquer la nature tuberculeuse de ces maladies.

L'inoculation au cobaye avait montré plusieurs particularités à de nombreux auteurs, *Jousset, Cartier, Brunet, Legendre, Philibert...* La survie des cobayes atteignait quelquefois six mois, parfois un an et plus, et, lorsqu'ils succombaient, les lésions étaient surtout d'ordre scléreux, cirrhose du foie et de la rate avec péri-viscérite. D'autres fois, les lésions étaient très lentes à évoluer et il n'y avait pas de chancre d'inoculation. Par-

fois, tout se bornait à une légère atteinte ganglionnaire où l'on pouvait difficilement voir quelques bacilles. *Ferran* (90) avait émis l'idée que le cobaye pouvait présenter une tuberculose inflammatoire sans production de tubercule ; cette hypothèse ne fut pas admise. L'étude des réactions allergiques et des propriétés du sérum fournissait des renseignements inconstants.

En résumé, le diagnostic bactériologique de la tuberculose a donné assez souvent des résultats difficiles à interpréter jusqu'au jour où l'on a connu la biologie du virus tuberculeux, l'existence des formes filtrantes et des granulations, les propriétés pathogènes propres à ces éléments. On distingue actuellement la bacilliose ou tuberculose Type Vallemijn et la tuberculose atypique Calmette Vallis.

S'il nous est permis de faire une comparaison, un peu grossière, peut-être, nous rappellerons le procédé utilisé pour le diagnostic du parasitisme intestinal. En présence d'un individu que l'on soupçonne atteint d'Helminthiase, le parasitologue ne cherche pas à mettre en évidence le ténia qu'il ne trouverait que par hasard, mais il recherche les œufs du parasite. Le bactériologiste doit employer la même technique quand il connaît la biologie du microbe qu'il recherche, en particulier dans la tuberculose, il devra désormais rechercher non seulement la forme acido-résistante, mais les différentes formes évolutives et les lésions déterminées par ces divers éléments. Cette méthode présente de nombreuses difficultés. Les formes filtrantes sont invisibles jusqu'à présent, leurs affinités tinctoriales sont inconnues. De plus, tous les bacilles acido-résistants, le B. C. G. en particulier, ont des formes filtrantes. Enfin, il faut se demander, comme *Hauduroy* l'a indiqué, s'il n'y a pas de formes filtrantes saprophytes.

Il importe donc d'établir des méthodes rigoureuses,

capables de fournir un diagnostic précis et précoce et de ne pas oublier la remarque que faisait le Professeur *Besançon* à propos du diagnostic du rhumatisme tuberculeux : « La constatation du virus dans les lésions n'est
« pas un critérium suffisant de la responsabilité du vi-
« rus dans la production des lésions ; il faut pour lui
« attribuer cette valeur que l'ensemble des données cli-
« niques permettent d'affirmer la réalité du processus
« morbide ».

La connaissance des formes filtrantes permet d'expliquer certaines discordances entre différents auteurs, entre les données cliniques et les renseignements fournis par le laboratoire.

Certains auteurs obtiennent des hémocultures avec le sang prélevé à la phase aiguë d'une maladie, de la fièvre typhoïde par exemple, alors que d'autres expérimentateurs ne les réussissent pas. Nous savons que le sang des typhiques renferme des formes filtrantes du virus avant de contenir des bacilles, et que les formes filtrantes sont très difficiles à cultiver, alors que les bacilles poussent très bien sur les milieux ordinairement employés. Aussi, le sang prélevé au début de l'infection ne renferme le virus qu'à l'état filtrable et ne donne pas de culture, alors que le sang prélevé un peu plus tard sur le même malade donnera une hémoculture positive s'il renferme le virus à l'état bacillaire. Cette différence dépend donc du moment où l'on fait la prise de sang. Remarquons que le typhique fournit, dès le début de l'infection, alors que les hémocultures sont négatives, un séro-diagnostic positif ; ceci nous montre que les propriétés de son sérum ne dépendent pas de la présence du bacille, mais de celle du virus en général.

Dans l'entérite paratuberculeuse des bovidés, le bacille de John est difficile à déceler. La réaction à la Joh-

nine donne des résultats parfois incertains, mais il ne semble guère qu'on puisse espérer que la recherche des formes filtrantes de ce bacille sera plus instructive. Les recherches que l'on pourra faire sur les formes filtrantes permettront peut-être de connaître un milieu de culture pour ce virus et dans les phases de son évolution, un état plus facile à mettre en évidence que la forme bacillaire.

CHAPITRE III

Hérédité

Le problème de l'hérédité tuberculeuse a été posé pour la première fois il y a déjà très longtemps.

De nombreuses discussions se sont élevées à propos de cette question qui reste encore, malgré tout, aussi obscure.

Ce problème s'est présenté sous des aspects différents, au cours des étapes parcourues dans l'étude de la tuberculose et, actuellement, il se pose de nouveau plus angoissant que jamais.

Hippocrate disait déjà : « Le phthisique descend du phthisique » et pendant longtemps cette notion fut admise vu la fréquence avec laquelle la tuberculose frappait les membres d'une même famille.

Après la découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch, le problème se posa d'une façon différente et il fallut distinguer :

1° L'hérédité de terrain.

2° L'hérédité de germe.

Depuis les travaux de *Fontes*, cette distinction ne suffit plus ; il faut tenir compte de la biologie du bacille, de ses différentes formes évolutives, et envisager :

1° L'hérédité de terrain.

2° L'hérédité de virus tuberculeux.

Nous avons vu qu'il était possible de déceler des bacilles acido-résistants dans les organes de fœtus ou de nouveau-nés de mère atteinte de tuberculose spontanée ou expérimentale, soit par examen direct des frot-

tis de ganglion, soit par inoculation à des animaux sensibles, soit par culture directe ou indirecte. Nous ne rappellerons pas le nom de tous les expérimentateurs qui ont fait cette observation, mais nous donnerons les statistiques de quelques-uns pour montrer l'importance de la question avant d'en étudier la cause.

Calmette évalue entre 12 à 38 pour cent les morts inexplicables chez les nouveau-nés de mères tuberculeuses. *Calmette*, *Valtis* et *Lacomme* (48) la constatent dans 20 pour cent des cas chez les nourrissons séparés dès leur naissance de leur mère tuberculeuse. *Raimondi* (213) l'observe dans 8 pour cent des cas. *Couvelaire* (62) fournit une statistique plus intéressante ; il constate que :

7 pour cent meurent sitôt après leur naissance.

10 pour cent meurent pendant le premier mois.

5 pour cent meurent entre le premier et le troisième mois.

3 à 4 pour cent meurent entre le troisième mois et la troisième année.

Couvelaire fait remarquer de plus qu'il a observé deux fois sur les mille enfants qu'il a examinés, des lésions de tuberculose type Villemin, soit deux fois sur mille une infection bacillaire.

Ces statistiques ne comprennent que les cas où l'infection, due aux formes filtrantes, est cachectisante, mortelle ; les formes éphémères, curables, ne sont pas considérées, de même que les formes nodulaires qui sont confondues avec l'infection bacillaire.

1° Hérédité de virus

C'est la transmission du virus par les cellules sexuelles ou à travers le placenta.

A) Hérédité de conception.

L'infection ovulaire a été constatée une fois par *Sit-*

zenfrey. D'ailleurs, un ovule parasité par le bacille tuberculeux perd ses propriétés germinatives. Ce mode d'infection n'est pas à retenir.

L'infection spermatique n'a pas été décelée ; il faut signaler que le bacille pourrait être véhiculé par le liquide spermatique sans avoir pénétré dans les spermatozoïdes.

Aucun auteur n'a signalé avoir recherché les formes filtrantes du bacille tuberculeux dans les cellules sexuelles. Par contre, cette étude a été faite pour d'autres germes.

Levaditi, Hornus, Vaisman et Schœn (127) ont trouvé le virus syphilitique dans l'ovaire de souris syphilitisées par voie sous-cutanée depuis 165 jours, mais ne l'ont pas décelé dans le testicule.

Notons de plus que les ovocytes de nouveau-nés hérédo-syphilitiques contenaient *Treponema pallidum*.

B) *Transmission placentaire.*

La loi de Bravel Davaine qui assimilait le placenta à un filtre infranchissable aux germes microbiens, n'est plus admise maintenant. Les nombreuses expériences faites sur la filtration, les études physico-chimiques et les recherches biologiques ont apporté quelques renseignements sur le phénomène et on reconnaît actuellement l'infection bacillaire et l'infection par les formes filtrantes que nous examinerons successivement.

a) *Hérédité bacillaire.*

Elle a été constatée notamment par :

Nocard et Leclainche chez 1 pour cent des veaux nés de vaches tuberculeuses.

Kleep	0,71	} des veaux examinés dans les abattoirs
Hoyberg	0,6	

Elle est rare, mais presque fatalement mortelle pour le nouveau-né, et à brève échéance. Elle est caractéri-

sée par des lésions du type Villemin. Elle est expliquée par le passage du bacille à travers un placenta lésé.

Grimard Richard a montré que chez le cobaye les thromboses des sinus sanguins du placenta, causées par des infections septicémiques, déterminent des nécroses nodulaires puis des ruptures vasculaires qui permettent le passage des germes de la mère au fœtus.

b) *Hérédité des formes filtrantes.*

Elle a été constatée très souvent, comme nous l'avons vu ; elle est caractérisée par une tuberculose type *Calmette Valtis*, elle entraîne la mort rapide du nouveau-né par dénutrition progressive, notamment si l'infection se produit du troisième au sixième mois de la gestation chez la femme, mais elle peut être sans conséquence si le nouveau-né résiste et n'est pas exposé aux réinfections bacillaires.

Mécanisme du passage du virus tuberculeux

D'après les travaux des physiologistes, une substance traverse d'autant mieux le filtre placentaire qu'elle est plus dialysable ; le passage des colloïdes étrangers à l'organisme varie avec leur origine animale ou microbienne.

Nattan Larrier, Ramon et Grasset (159) ont constaté que les antitoxines passent de la mère au fœtus, tandis que les toxines sont presque toutes arrêtées.

Nattan Larrier et Richard (160), *Bechold* ont montré que les troubles de la circulation sanguine modifient le fonctionnement placentaire normal, augmentent la perméabilité de cet organe aux colloïdes étrangers, ainsi que la présence de certaines substances telles que l'oléate de soude.

Le placenta n'est donc pas comparable à un filtre dont les pores s'opposeraient d'une façon mécanique

au passage des corps ; c'est avant tout une membrane vivante. Selon *Ninni* (183) « C'est seulement l'identité plus ou moins grande avec les protéines de l'organisme fœtal qui règle le passage ou l'arrêt à travers le placenta ». Comme les virus sont des produits très différents des protéines de l'organisme, le placenta les transforme par ses fonctions respiratoires, métaboliques et excrétoires, et il n'y aurait qu'une petite quantité de ces éléments qui traverseraient la barrière sans être modifiés si la mère a une infection circonscrite et stabilisée ; au contraire, si l'infection de la mère est évolutive, fébrile, ses bacilles libèrent une grande quantité de formes filtrantes que le placenta ne peut pas transformer et qui envahissent le fœtus.

Calmette, Valtis, Nègre, Boquet, et Lacomme (49) ont trouvé l'infection tuberculeuse atypique chez des fœtus dont la mère était atteinte de tuberculose pulmonaire aiguë.

Ninni (183) a isolé des bacilles issus du virus filtrant chez les fœtus de mère à tuberculose évolutive, mais ne les a jamais décelés chez les nouveau-nés de mère portant des lésions chroniques peu étendues.

Cette conception du passage transplacentaire du virus tuberculeux nous expliquerait les échecs de nombreux auteurs dans leurs essais de transmission héréditaire, les avantages des injections répétées de filtrat à des femelles gravides, les différences d'action pathogène constatées dans les infections spontanées et expérimentales.

2° Hérédité de terrain

C'est la transmission d'une réceptivité spéciale, d'une aptitude particulière à contracter la maladie, de tares organiques qui forment un terrain favorable au développement du virus. Cette théorie semble tout d'abord

peu vraisemblable, car si elle était exacte, l'isolement dès leur naissance, des enfants issus de parents tuberculeux, n'aurait pas produit les heureux résultats qui ont été constatés.

Couvelaire fait remarquer que les trois quarts de ces enfants peuvent être élevés s'ils sont isolés dès leur naissance et entourés de soins convenables.

En outre, l'expérience ne la justifie pas ; la dose de tuberculine capable de tuer de jeunes animaux est identique, que ceux-ci soient nés de mères saines ou de mères tuberculeuses.

Toutefois, il faut reconnaître que le terrain constitue un élément non négligeable.

Dèbre et Lelong (69) font observer qu'une mère tuberculeuse a un mauvais état général, que l'enfant né souvent prématurément, a un mauvais état général, est élevé au lait de vache, n'absorbe pas de colostrum, est séparé de sa mère et élevé en collectivité.

Couvelaire (62) a remarqué que la gestation constituait un état favorable à l'éclosion de la tuberculose et avait une influence néfaste sur les formes évolutives ulcéro-caséuses.

Il semble que l'on ne puisse plus opposer ces deux théories, mais que l'on doive adopter le terme pathénogène proposé par *Fontes* pour désigner la tuberculose en potentiel.

CHAPITRE IV

Prophylaxie

Depuis longtemps, les mesures prophylactiques préconisées dans la lutte contre la tuberculose, reposent sur deux principes : la contagion et la non hérédité de la maladie.

Or, nous savons actuellement que le virus passe de la mère au fœtus pendant la vie utérine et que tous les tuberculeux rejettent dans leurs excréta, des formes filtrantes avec ou sans bacilles. Quelles seront les conséquences pratiques de ces idées nouvelles ?

Il faudra toujours rechercher les excréteurs de bacilles et les éliminer de la reproduction. Théoriquement, il faudrait déceler les excréteurs de virus pour éviter la diffusion de ces différentes formes évolutives dans le milieu extérieur.

Si cette mesure est inapplicable en médecine vétérinaire, pour des raisons économiques, le clinicien ne devra pas méconnaître l'infection transplacentaire, et, en présence d'un nouveau-né de mère tuberculeuse, si son pronostic est favorable, il ordonnera des mesures prophylactiques spéciales.

— Séparation du nouveau-né de sa mère, dès sa naissance pour éviter les réinfections.

— Isolement dans un local sain avec paddock si possible, pour faire profiter le sujet des bains d'air et de lumière.

Allaitement artificiel avec un lait sain ; la méthode de Bang est insuffisante, car le lait de la mère contient

des formes filtrantes et des bacilles, et devient une source de réinfection.

— Vaccination spécifique puisque de nombreux auteurs *Van Deinse* (73), *De Sanctis Monaldi* (248), *Valtis* et *Saenz* (289) ont démontré que la prémunition par le B. C. G. est inoffensive et efficace chez les sujets sains et les sujets porteurs de virus tuberculeux filtrable.

Elle sera effectuée selon les règles formulées par *Guérin* (101) « La Vaccination par le B. C. G. chez les bovins « dès s'adresse exclusivement aux veaux nouveau-nés « âgés de moins de quinze jours, sous réserve qu'ils « soient strictement isolés dès le jour de leur naissance, « et nourris avec un lait non bacillifère depuis ce jour, « et pendant un délai de un mois après la vaccination ».

Ne devrait-on pas préconiser l'emploi d'une vaccination polyvalente ? Le B. C. G. préparé à partir d'une souche bovine, prémunit contre le bacille bovin, mais nos animaux sont aussi infectés par le type aviaire. *Doyle* (79) a montré que les poules vaccinées par le B. C. G. n'étaient pas protégées contre le bacille aviaire. *Urbain*, *Saenz*, *Costil* et *Bullier* (271) ont signalé un cas de tuberculose spontanée, d'origine aviaire, chez un singe qui, cependant, à son arrivée au Jardin Zoologique, avait reçu du B. C. G. Les porcs qui sont très souvent infectés par le bacille aviaire, seront-ils prémunis contre ce virus, après une injection de B. C. G. ?

CHAPITRE V

Hygiène alimentaire

a) LAIT

Nous ne rappellerons pas les dangers que présente la consommation d'un lait bacillifère et de ses produits dérivés. Nous voulons faire remarquer que le lait, comme l'a montré *Rossi* (222), peut contenir des formes filtrantes, à la sortie de la mamelle. De plus, le lait, excellent milieu de culture pour la plupart des microbes, a peut-être les mêmes propriétés pour leurs formes filtrantes.

Enfin, le lait peut être contaminé après la traite, par des ouvriers porteurs de germes, par les poussières, pendant les manipulations, par de nombreux germes à des stades différents de leur évolution.

Ce point est très important à connaître, surtout à notre époque où les pédiatres recommandent de consommer cru un lait propre et sain. L'examen bactériologique devra s'inspirer de la notion nouvelle des formes filtrantes et ne pas porter uniquement sur les éléments visibles.

Brueckner et *Sherman* (41) ont appliqué la technique de *Hauduroy Hadley* à 25 échantillons de lait, prélevés chez des vaches saines, dans des récipients stériles, après nettoyage du pis. Ils ont constaté que un centimètre cube de lait donnait un trillion (10^{12}) de colonies de germes filtrables, cocci ou fins bâtonnets, qu'ils n'ont malheureusement pas identifiés. Ces au-

teurs se demandent si ces éléments appartiennent à des espèces microbiennes nouvelles ou s'ils représentent les stades filtrables des microbes habituels du lait !

Cette notion entraîne des conséquences importantes pour la diététique des jeunes. Seul, le lait des vaches reconnues saines et recueilli dans d'excellentes conditions, sera consommé cru. Tout lait suspect subira la pasteurisation, l'ébullition ou la stérilisation, et sera consommé avec une quantité convenable de vitamines.

b) VIANDE

Le bacille tuberculeux produit rarement des lésions musculaires — le muscle est un mauvais milieu de développement pour le bacille tuberculeux — mais souvent des lésions viscérales macroscopiques.

Le virus filtrant que l'on retrouve dans le sang et dans le tissu réticulo-endothélial, ne produit pas de lésions visibles, et c'est là un point important pour l'inspection des viandes.

On ne peut prétendre que tout danger est écarté du fait de la préparation culinaire ; toutes les viandes ne sont pas consommées après cuisson. Il nous suffit de citer le saucisson cru, le jambon, les préparations de viandes crues ordonnées à certains malades ; de plus, certaines viandes sont utilisées pour la préparation de produits thérapeutiques ou de poudre de viande ; de nombreux extraits sont fabriqués à froid par dessiccation dans le vide.

Cette question ne s'applique pas seulement au virus tuberculeux, mais encore aux paratyphiques, et elle nous prouve la nécessité de l'inspection bactériologique des viandes.

c) LES OEUFS

Nous savons que les œufs de poules tuberculeuses contiennent rarement des bacilles de Koch (5 à 6 pour cent),

mais il serait intéressant de savoir s'ils ne renferment pas le virus à sa forme filtrable.

Cette question n'offre pas seulement un intérêt prophylactique pour l'hygiène de l'alimentation, mais aussi un intérêt doctrinal, puisqu'elle permettrait d'envisager l'hérédité de virus chez les volailles.

Pour apporter notre collaboration à l'étude de ce problème, nous avons gardé des poules tuberculeuses au laboratoire, pendant plusieurs mois. A notre grand regret, elles ne nous ont pas donné les œufs indispensables à cette recherche que nous ne désespérons pas toutefois d'aborder.

CHAPITRE VI

Jurisprudence et police sanitaire

La connaissance des manifestations dues à la présence du virus tuberculeux filtrable dans un organisme, notamment de l'état d'allergie tuberculinique, nous incite à envisager leur importance au point de vue de la juridiction commerciale et de la Police Sanitaire.

La tuberculose Calmette Valtis est-elle rédhibitoire ? Entraîne-t-elle, comme la tuberculose ordinaire, l'annulation de la vente de l'animal qui en est atteint ?

D'après la loi du 7 juillet 1933... « donnent lieu à rédhhibition les animaux qui présentent une réaction positive à l'injection sous-cutanée de tuberculine faite suivant les procédés qui seront approuvés par le Comité Consultatif des épizooties ». Nous avons vu qu'un sujet infecté par le virus filtrable réagit à l'injection de tuberculine ; aussi, devons-nous en conclure que la tuberculose atypique Calmette Valtis est rédhibitoire et entraîne l'annulation de la vente.

Supposons qu'un vendeur soit contraint, pour ces raisons, à reprendre son animal reconnu tuberculeux et qu'il l'envoie à l'abattoir. Comme cette affection par les formes filtrantes ne se traduit que par une hypertrophie ganglionnaire légère, souvent localisée et même fugace, la viande peut être acceptée pour la consommation. Le propriétaire de l'animal, en raison du préjudice qu'il a subi, peut s'élever contre la décision du Tribunal et demander une nouvelle expertise, s'il est de mauvaise foi. Le contre-expert ne doit plus chercher à concilier

les parties en invoquant les déficiences de la tuberculine. Il doit désormais penser à la tuberculose atypique, rechercher les lésions splénique et ganglionnaire, donner les explications nécessaires aux parties, et si le vendeur persiste dans sa mauvaise foi, il importe de faire les prélèvements utiles pour la recherche du virus filtrable.

Pour éviter ces erreurs et leur conséquence, il importe de procéder, dans les abattoirs, à une inspection rigoureuse, à un examen systématique des ganglions et surtout à l'inspection bactériologique des carcasses suspectes.

En police sanitaire, sont réputés légalement contagieux les animaux atteints de tuberculose avancée du poulmon, de l'utérus, de la mamelle et de l'intestin. Or, dans la tuberculose atypique, les lésions sont discrètes et éphémères, et par suite, l'organisme qui en est atteint ne doit pas être déclaré.

Si nous reprenons notre cas particulier, l'animal qui est reconnu tuberculeux par sa réaction à l'injection de tuberculine et qui fait l'objet d'une annulation de vente, n'est pas déclaré contagieux.

La loi du 7 juillet 1933 prévoit l'attribution d'une indemnité aux éleveurs qui consentent à se débarrasser de leurs animaux tuberculeux, mais cette loi ne précise pas si les propriétaires bénéficieront de cette indemnité pour leurs animaux atteints par le virus filtrable.

Si l'attribution de l'indemnité se fait sur l'animal mort, il importe avant tout de déceler dans une étable les animaux atteints et d'employer, dans ce but, une méthode rigoureuse. La réaction à l'injection de tuberculine permettra de reconnaître tous les animaux atteints et par le bacille et par les formes filtrantes. Le propriétaire aura un effectif sain mais sera-t-il indemnisé pour tous ses animaux ?

La recherche des animaux atteints par leur examen clinique permettra de déceler les sujets infectés de tuberculose vraie, mais il restera des porteurs de germes, des porteurs de virus. Si le propriétaire fait de gros sacrifices, s'il reçoit des indemnités, il restera cependant dans un milieu contaminé et sera exposé à voir réapparaître la maladie qu'il avait cru anéantie.

Il semble donc que l'indemnité doive être attribuée pour tous les animaux atteints par le virus tuberculeux pour que les propriétaires n'hésitent pas à se débarrasser de tous les animaux suspects et pour que la prophylaxie soit vraiment efficace.

QUATRIÈME PARTIE

Expériences personnelles

Nous avons repris les expériences que *Lesbouyries* et *Verge* (126) ont réalisées les premiers en médecine vétérinaire pour rechercher les formes filtrantes du bacille de Koch dans les liquides pathologiques (pleurésie, ascite) prélevés par ponction aseptique sur des chiens tuberculeux.

Toutefois, au lieu d'inoculer directement le filtrat dans la cavité péritonéale des cobayes, nous avons appliqué la méthode de *Van Deinse* (70).

Nous tenons à témoigner notre respectueuse reconnaissance à Monsieur le Professeur *Verge*, qui nous a puissamment aidé dans nos recherches ; toutes nos expériences ont été faites dans son laboratoire, selon ses directives et sous son contrôle, et si elles ont quelque valeur, c'est à lui qu'en revient le principal mérite.

Technique

A) PRÉPARATION DES FILTRATS

Les organes pathologiques sont prélevés d'une manière aseptique, broyés dans un mortier stérile, avec du sable stérile, puis ils sont additionnés de sérum physiologique et filtrés sur une tarlatane stérile. Les liquides pathologiques, obtenus par ponction aseptique, sont dilués et émulsionnés avec une quantité convenable de sérum physiologique.

On ajoute alors à cette première émulsion pour servir de test à la filtration, une culture âgée de vingt quatre heures de *Pasteurella aviaire* en bouillon Martin dont le P H est de 7,4.

Le mélange est filtré sur bougie Chamberland L 3,

neuve et stérile, L'opération qui ne doit pas durer plus de 5 à 15 minutes, est conduite sous une dépression de trente centimètres de mercure.

On recueille un filtrat limpide, absolument incolore, dont on éprouve la stérilité en en laissant une partie séjourner pendant deux jours à l'étuve à 37°, en même temps qu'on en ensemence une certaine quantité en gélose et en bouillon Martin.

B) PRÉPARATION DES COBAYES MÉTHODE DE VAN DEINSE.

On injecte à des cobayes, par voie péritonéale 2 cc. 5 d'une émulsion préparée extemporanément en mélangeant 2 cc. d'une solution de phosphate disodique à 5 pour cent, et 0 cc. 5 d'une solution de chlorure de calcium à 5 pour cent.

C) INOCULATION DES FILTRATS AUX COBAYES

Lorsque la stérilité du filtrat a été reconnue, on en inocule de 4 à 8 cc. dans la cavité péritonéale des cobayes préparés depuis 48 heures par l'injection du phosphate de chaux colloïdal.

On garde ces animaux pendant deux ou trois jours, et on procède à leur examen nécropsique et à la recherche des bacilles tuberculeux issus des formes filtrantes.

Par quel mécanisme, cette injection préparatoire de phosphate colloïdal, facilite-t-elle l'évolution des formes filtrantes ?

Cette injection provoque l'apparition de grains blanchâtres qui constituent des foyers favorables au développement du virus, puisque les frottis préparés à partir de ces amas contiennent des bacilles. Quel est l'élément inclus dans ces amas favorable à cette évolution ?

L'injection d'une substance inerte dans le péritoine

produit une inflammation, une réaction cellulaire et entraîne l'apparition de sérosité. *Metelnikov* et *Toumanoff* (142) ont étudié chez le cobaye les réactions des différentes cellules de la cavité abdominale à la suite d'une injection intrapéritonéale d'une solution de carmin en eau physiologique à 5 pour cent. Selon ces auteurs, les polynucléaires et les mononucléaires deviennent très nombreux tandis que les lymphocytes diminuent.

Guyon (102) a étudié les variations de la composition de la sérosité péritonéale chez les souris inoculées de bacilles tuberculeux aviaires et il a observé le blocage des polynucléaires et l'apparition des mononucléaires.

Cette injection provoque une réaction leucocytaire, la sérosité péritonéale se trouve constituée de polynucléaires envahis par le phosphate colloïdal et, par suite, privés de leurs propriétés phagocytaires. A côté de ces éléments, existent les mononucléaires et les lymphocytes. La sérosité constitue un amas cellulaire comparable à un ganglion lymphatique, mais, toutefois, elle en diffère car les leucocytes sont envahis par une substance étrangère et les ganglions sont traversés par des vaisseaux lymphatiques qui n'existent pas dans la cavité péritonéale.

Puisque la sérosité péritonéale ainsi provoquée constitue un milieu favorable au développement du virus, il serait intéressant de connaître sa réaction chimique ; les recherches effectuées dans ce sens sont peu nombreuses.

Koldajew et *Altschluler* (122) ont injecté des filtrats de bacilles tuberculeux dans le péritoine de plusieurs cobayes et ils ont constaté que la réaction de la sérosité était acide pendant les premiers jours et devenait neutre vers le cinquième jour.

Sanarelli et *Alessandrini* (240) ont montré que la sérosité péritonéale alcaline chez les animaux normaux

n'était pas favorable au développement du virus tuberculeux.

L'injection préparatoire de phosphate colloïdal ne joue-t-elle pas, en plus de son action sur les leucocytes, le rôle de tampon ?

S'il ne nous est pas permis de préciser le mode d'emploi du phosphate de chaux, examinons les avantages de son emploi dans la méthode de *Van Deinse*.

Le manuel opératoire est très simple et ne comprend pas de réactif spécial.

La transformation des formes filtrantes en bacilles acido-résistants se fait très rapidement, par suite, le temps de conservation des cobayes est très court, les risques de contamination et d'infection surajoutée disparaissent.

Les infections préexistantes sont très faciles à reconnaître ; aussi, le diagnostic est précoce et précis.

La mise en évidence des bacilles acido-résistants est très simple ; il suffit de faire des frottis à partir des petits amas blanchâtres de la cavité péritonéale ou des ganglions épiploïques.

Cette méthode permet de plus, selon *Van Deinse*, de distinguer si le liquide inoculé contenait le virus tuberculeux à l'état de formes filtrantes ou à l'état de bacilles. Dans le premier cas, les bacilles sont décelables du deuxième au quatrième jour, alors que dans le deuxième cas, les bacilles ne sont décelables qu'à partir du huitième jour.

Le reproche que l'on peut faire à cette méthode est celui de mettre l'animal en expérience dans des conditions organiques anormales et d'introduire le virus dans un organisme modifié, ce qui peut avoir une influence sur le caractère du bacille que l'on isolera et gêner par suite l'étude de sa virulence.

Pétragnani (201) soutient que les bacilles acido-

résistants ainsi rencontrés ne sont pas des bacilles authentiques mais des agrégats de micelles dispersés dans le filtrat. Selon cet auteur, l'action physio-chimique du phosphate de chaux sur les micelles dispersées de la protéine du bacille de Koch pourrait aboutir, soit in-vivo après inoculation de filtrat chauffé à 65°, soit in-vitro à la reconstitution morphologique d'éléments assimilables au bacille tuberculeux.

Ninni et Tsiu (182), *Paraf et Abaza* (195) ont cherché à vérifier l'hypothèse de *Pétragnani*. D'après ces auteurs, les soit-disant bacilles de *Pétragnini* ne sont que de simples précipités de substances protéiques ou autres, qui se forment au cours de la fixation par la chaleur, et que l'on ne peut confondre avec les bacilles issus du virus filtrant chez les cobayes.

La méthode de *Van Deinse* permet donc de porter le diagnostic précoce et précis de virus tuberculeux filtrant. Nous signalerons de plus qu'elle a été utilisée par *Cantacuzène* et *Longhin* (53) pour montrer l'existence d'une forme filtrable du bacille de Hansen.

OBSERVATION I

Le filtrat provient du ganglion trachéo-bronchique **droit** prélevé sur un poumon de bœuf saisi aux Halles pour tuberculose.

L'examen du poumon montre des foyers caséo-calcaires dans le parenchyme et des nodules caséo-calcaires dans le ganglion trachéo-bronchique gauche et le ganglion de l'inspecteur. Un frottis de ce dernier montre des bacilles de Koch.

Les cobayes A₁ et A₂, traités le 20 janvier par injection de 2 cc, 5 de phosphate de chaux colloïdal, reçoivent le 22 janvier une inoculation intrapéritonéale de 55 cc. de filtrat **et** sont sacrifiés trois jours plus tard.

Le cobaye A₁ présente à l'autopsie un magma blanchâtre sur le péritoine pariétal, des îlots blanchâtres à la surface **du** foie et de la rate. Les frottis de ces magmas permettent **de** voir des granulations acido-résistantes, des bacilles tuberculeux isolés, de nombreuses cellules desquamées et quelques polynucléaires.

Le cobaye A₂ présente les mêmes lésions macroscopiques avec, en plus, une congestion intense du péritoine viscéral. Les frottis montrent de nombreuses cellules desquamées **et** des bacilles de Koch isolés.

OBSERVATION II

Une chienne Berger Allemand, âgée de 8 ans, entre le 16 janvier dans le service de M. le Professeur *Robin* pour diagnostic étiologique d'ascite et de péricardite. L'injection sous-cutanée de tuberculine entraîne une élévation de température de 1°4. Les ponctions aseptiques du péritoine et du péricarde sont effectuées trois jours après la réaction tuberculinique pour rechercher les formes filtrantes dans ces épanchements.

L'animal, sacrifié sur la demande du propriétaire, présente un aspect général cachectique, un abdomen très volumineux. La cavité thoracique renferme des poumons légèrement congestionnés avec adénopathie trachéo-bronchique, un péricarde très volumineux avec une inflammation suraiguë et un gros tubercule sur le feuillet interne, un exsudat hémorragique et albumineux abondant, de très nombreux petits tubercules sur tout le myocarde. La cavité abdominale contient un liquide clair, albumineux, très abondant, un foie cirrhotique, des reins atrophiés, décolorés dont la couche néculaire est nécrosée.

a) *Liquide d'ascite.*

L'examen du culot de centrifugation ne permet pas de déceler des bacilles, mais de constater de très nombreux polynucléaires. Le liquide est filtré sans dilution, mais après addition de culture de *Pasteurella aviaire* sur bougie Chamberland L₃, en cinq minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure.

Les cobayes B₁ et B₂, inoculés de phosphate colloïdal depuis 2 jours, reçoivent 7 cc. de filtrat. Le cobaye B₁ est mort à la suite de perforation intestinale. Le cobaye B₂, sacrifié trois jours après l'injection, a présenté à l'autopsie, un magma blanchâtre sur le péritoine pariétal et des îlots abondants sur le foie et la rate. L'examen microscopique des frottis a montré des cellules desquamées, quelques polynucléaires et des bacilles tuberculeux isolés.

b) *Liquide péricardique.*

Ce liquide, légèrement rougeâtre et albumineux, conte-

nait de nombreux polynucléaires, mais aucun bacille n'a pu être vu à l'examen du culot de centrifugation.

La filtration a été faite sans dilution sur bougie Chamberland L3, neuve, en cinq minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure.

Les cobayes C-1 et C-2, préparés depuis 48 heures, reçoivent 5 cc. de filtrat, en injection péritonéale et sont sacrifiés trois jours plus tard. Ils présentent tous les deux un magma blanchâtre sur le péritoine pariétal et des îlots abondants sur le foie et la rate. L'examen microscopique des frottis montre de très nombreuses cellules desquamées, des bacilles acido-résistants isolés, mais pas de polynucléaires.

OBSERVATION III

Une chienne Groëndal, âgée de 6 ans, conduite à la consultation pour inappétence et amaigrissement, est atteinte de pleurésie chronique.

L'injection sous-cutanée de tuberculine provoque une élévation de température de sept-dixièmes de degré ($38^{\circ}\frac{4}{10}$ à $39^{\circ}\frac{1}{10}$). Les réactions de déviation du complément, faites avec le liquide pleural et le sang prélevés quatre jours après l'injection de tuberculine, ont fourni des résultats positifs.

L'animal est déclaré tuberculeux et sacrifié après ponction thoracique.

Le cadavre n'offre aucun caractère intéressant à part son aspect cachectique et son thorax très volumineux.

La cavité thoracique contient un exsudat abondant, clair, albumineux dans les deux cavités pleurales. Les plèvres sont parsemées de petits tubercules. Les poumons sont atelectasiés et présentent quelques cavernes. Les ganglions sont caractéristiques, le myocarde est dégénéré.

Dans la cavité abdominale, on ne note que quelques tubercules sur la rate et une adénopathie mésentérique.

Le liquide pleural n'a pas été examiné après centrifugation.

Les cobayes D-1 et D-2 reçoivent, le 2 mars, une injection intrapéritonéale de phosphate de chaux colloïdal, et le 4 mars, une injection de filtrat.

Le cobaye D-1 a reçu quatre centicubes de filtrat obtenu sans dilution, sur bougie L_3 , en dix minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure.

Le cobaye D-2 a reçu sept centicubes de filtrat obtenu après dilution du liquide pleural avec du sérum physiologique et filtration sur bougie L_3 , en cinq minutes, sous une dépression de 30 centimètres.

Ces animaux, sacrifiés le 7 mars, ont montré à l'examen nécropsique, des magmas blanchâtres sur le péritoine pariétal, la rate et le foie.

Les frottis préparés à partie du cobaye D-1 (filtrat non di-

lué) ont montré de nombreuses cellules desquamées, quelques polynucléaires et de nombreux bacilles tuberculeux.

Les frottis préparés à partir du cobaye D-2 (filtrat dilué) ont montré quelques cellules desquamées, de rares polynucléaires et quelques bacilles de Koch.

Ces différences ne dépendent-elles pas de la richesse du filtrat en élément virulent ?

OBSERVATION IV

Un chien Malinois, âgé de quatre ans, appartenant à un phtisique, présente une pleurésie chronique dont la nature tuberculeuse déjà très soupçonnée, est confirmée par une épreuve à la tuberculine et une déviation du complément.

L'animal est sacrifié et autopsié le 30 janvier.

L'ouverture de la cavité thoracique donne écoulement à un liquide clair, albumineux, très abondant. La plèvre est épaissie en surface, le poumon gauche est en état d'atélectasie ; le péricarde enflammé présente une symphyse ; le myocarde dégénéré est parsemé de tubercules.

L'examen de la cavité abdominale montre un intestin normal, une légère adénopathie mésentérique et quelques petits points blancs sur le rein, qui témoignent d'un début de généralisation.

Le liquide pleural clair et albumineux contenait quelques polynucléaires, mais aucun bacille n'a été mis en évidence.

Ce produit, conservé quatre jours à la glacière, a été additionné de *Pasteurella aviaire* et filtré, le 2 février, sur bougie L₃, neuve, en dix minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure.

Les cobayes E-1 et E-2, préparés le 3 février par une injection de 2 cc. 5 de phosphate de chaux colloïdal, reçoivent 5 cc. de filtrat le 5 février, et sont sacrifiés le 9 février.

Le cobaye E-1 présente des taches blanches sur le foie, une épiploïte et une légère hypertrophie ganglionnaire.

Le cobaye E-2 ne présente qu'une épiploïte très légère.

Les frottis préparés à partir de ces deux cobayes ont permis de voir des cellules desquamées, quelques polynucléaires et des bacilles tuberculeux, en réalité assez rares.

OBSERVATION V

Un chien Berger Allemand de 6 ans, qui vit dans un restaurant et présente un « gros ventre » depuis plusieurs mois, est conduit à la consultation pour inappétence et tristesse.

L'examen clinique permet de poser le diagnostic ascite et péricardite. L'injection sous-cutanée de tuberculine provoque une élévation de température de 1°6. Le péricarde et l'abdomen sont ponctionnés trois jours après l'injection de tuberculine pour rechercher les formes filtrantes du bacille de Koch dans ces liquides, et l'animal est sacrifié.

L'incision de la cavité abdominale donne écoulement à un liquide hémorragique abondant ; le foie très volumineux présente des cloisons fibrineuses entre les lobes ; la rate est parsemée de petits tubercules, dont les frottis permettent de voir des bacilles.

Dans la cavité thoracique, le poumon gauche est normal, le poumon droit est en collapsus, son lobe apical adhère à la paroi costale, les plèvres pariétales et viscérales sont couvertes de tubercules. Le péricarde apparaît très volumineux, blanc, dégénéré, parsemé de taches ecchymotiques, distendu par un liquide blanc, séreux, très abondant.

a) *Liquide d'Ascite.*

Le liquide additionné de culture de *Pasteurella aviaire* a été filtré sur bougie L3, en cinq minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure, huit jours après son prélèvement sur l'animal ; sitôt sa filtration, il fut inoculé à la dose de 4 centicubes aux cobayes G-1 et G-2, qui avaient reçu la veille 5 centicubes de phosphate colloïdal et qui furent sacrifiés 48 heures après l'injection de filtrat.

La cavité abdominale de ces cobayes ne présentait aucune altération ; seuls, les ganglions mésentériques étaient hypertrophiés, et les frottis de ces ganglions contenaient de très rares bacilles tuberculeux de teinte violacée. Il semble que ces germes se décolorent légèrement sous l'action des acides et se recolorent par le bleu, de sorte qu'ils présentent une teinte violacée à l'examen.

b) *Liquide péricardique.*

Ce liquide hémorragique fut filtré et inoculé dans les mêmes conditions que le précédent.

Les deux cobayes F-1 et F-2 avaient reçu la veille une injection intrapéritonéale de 5 centicubes de phosphate de chaux. Le cobaye F-1 mourut des suites de cette inoculation. Seul, le cobaye F-2 reçut 4 centicubes de filtrat et fut autopsié 48 heures après. Il présentait une magma blanchâtre à la surface du foie et de l'épiploon. Les frottis faits avec des taches épiploïques ou les ganglions mésentériques, contenaient de rares bacilles tuberculeux, de teinte violacée, 1 à 2 par champ. Faut-il attribuer cette coloration à l'atténuation de la vitalité du virus, à la longue conservation du liquide avant sa filtration ?

OBSERVATION VI

Une chienne Fox-Terrier, âgée de 6 ans environ, est abandonnée par son propriétaire, aux Hôpitaux.

Cet animal présente une pleurésie double dont la nature est précisée par une réaction positive à la tuberculine.

La thoracentèse est faite avant la sacrifice de l'animal.

L'examen nécropsique ne montre aucune lésion dans la cavité abdominale, à part le refoulement du diaphragme. L'ouverture du thorax donne écoulement à un liquide albumineux et hémorragique très abondant. Le poumon droit est en collapsus ; le poumon gauche présente la pachypleurite.

L'examen microscopique du liquide pleural, après centrifugation, permet de voir de nombreux polynucléaires.

La filtration du liquide est faite cinq jours après son prélèvement, sur bougie L3 neuve, en cinq minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure. Cinq centicubes de ce filtrat sont inoculés aux cobayes H-1 et H-2, traités la veille par 5 centicubes de phosphate colloïdal.

A l'examen nécropsique pratiqué 48 heures après l'injection du filtrat, le cobaye H-1 présente des taches blanchâtres assez étendues sur le foie, l'épiploon et l'intestin. Les frottis de ces taches ne montrent guère qu'un bacille de Koch par 4 ou 5 champs. Les frottis de ganglions mésentériques ne montrent aussi que de rares bacilles.

Le cobaye H-2 présentait une épiploïte intense, une congestion intestinale et une hypertrophie des ganglions mésentériques.

Les frottis de l'épiploon contenaient d'assez nombreux polynucléaires et quelques bacilles tuberculeux.

OBSERVATION VII

Le filtrat est préparé à partir de l'urine d'un chien dont le culot de centrifugation contenait des bacilles de Koch.

La filtration fut effectuée après addition de *Pasteurella aviaire*, sans dilution, sur bougie L3, en cinq minutes, sous une dépression de 30 centimètres de mercure.

Les cobayes I-1 et I-2 reçurent une injection de cinq centicubes de phosphate.

Le cobaye I-1 est mort à la suite de cette injection.

Le cobaye I-2 reçut 24 heures après, quatre centicubes de filtrat, et présentait à l'autopsie faite deux jours plus tard, des taches blanchâtres sur le péritoine et le foie, et une légère hypertrophie des ganglions mésentériques.

Les frottis faits avec ces ganglions, montraient des bacilles tuberculeux de teinte violacée.

Nous pouvons rassembler les résultats que nous avons obtenus par l'application de la méthode de *Van Deinse*, sous forme de tableau.

Animal	Organe ou humeur prélevé	Examen bactériologique de l'organe	Résultats de l'inoculation du filtrat
Bœuf	Ganglion trachéo bronchique	+	Cobaye A ₁ + A ₂ +
Chien 2 ..	Liquide d'ascite	—	B ₂ +
	Liquide péricardique	—	C ₁ + C ₂ +
Chien 3 ..	Liquide pleural	—	D ₁ + D ₂ +
Chien 4 ..	Liquide pleural	—	E ₁ + E ₂ +
Chien 5 ..	Liquide d'ascite	—	G ₁ + G ₂ +
	Liquide péricardique	—	F ₂ +
Chien 6 ..	Liquide pleural	—	H ₁ + H ₂ +
Chien 7 ..	Urine	+	I ₂ +

Ainsi, au cours de ces expériences, nous avons réussi à mettre en évidence des éléments filtrables dans les ganglions de bœuf, dans trois liquides pleuraux, deux liquides d'ascite, deux épanchements péricardiques, et une urine de chiens tuberculeux.

Ces expériences ont été faites avec des produits pathologiques prélevés sur des animaux atteints de tuberculose vraie, les formes filtrantes coexistent donc dans ces produits avec les bacilles.

CONCLUSIONS

I. — La découverte de *Fontes* est un fait, aujourd'hui, scientifiquement établi. Le virus tuberculeux filtrant est une réalité ; les différents types de bacilles humain, bovin, aviaire, qu'ils soient très virulents ou avirulents comme le B. C. G., peuvent donner des éléments filtrables. Bien plus, tous les bacilles acido-résistants, pathogènes ou saprophytes semblent doués de cette propriété.

II. — Leur résistance aux agents physiques et chimiques est encore mal connue : la chaleur, les rayons ultra-violets, le courant électrique diminuent leur pouvoir pathogène. Parmi les antiseptiques, seul le sublimé a été étudié.

III. — Leur mise en évidence est basée sur leurs propriétés biologiques, leur évolution, leur pouvoir pathogène et l'état d'allergie qu'elles produisent chez les sujets infectés. Leur évolution peut être obtenue dans les milieux de culture et dans les organismes vivants.

La recherche de l'état d'allergie peut se faire avec la tuberculine concentrée, mais les cobayes inoculés de formes filtrantes, les nouveau-nés de mère tuberculeuse, ne réagissent que d'une façon incomplète et passagère.

Lorsque la réaction est positive, elle ne se produit qu'à partir du vingt-quatrième jour après l'injection, et la période d'allergie dure au plus soixante jours.

Les organismes infectés réagissent plus tôt à l'injection intradermique de filtrat tuberculeux, chauffé ou non chauffé.

Les manifestations du pouvoir pathogène sont lon-

gues à apparaître, plus ou moins intenses, souvent éphémères.

Les causes d'échecs sont nombreuses et tiennent notamment à la filtration, aux méthodes employées pour la mise en évidence, à une recherche insuffisante des lésions et des éléments issus des formes filtrantes.

IV. — Les formes filtrantes sont douées de propriétés pathogènes particulières et déterminent, chez les jeunes, une infection désignée sous le nom de Tuberculose Atypique Calmette-Vallis. Elles ont été retrouvées seules ou avec des bacilles chez l'enfant, le bœuf, le mouton, la chèvre, le chien, la poule et le cobaye. Toutes espèces sensibles au bacille paraissent sensibles à sa forme filtrante.

Elles traversent le placenta sain chez les femelles gravides et peuvent ainsi infecter le fœtus avant sa naissance.

V. — La connaissance des formes filtrantes n'offre pas seulement un intérêt bactériologique, elle incite à reprendre les idées de pathologie générale, les moyens de diagnostic et les méthodes de prophylaxie.

La tuberculose maladie ne doit plus être imputée au bacille décrit par Koch en 1882, mais comme on le soupçonnait depuis longtemps, à un virus très polymorphe et doué de propriétés tinctoriales variables. Formes filtrantes invisibles, granulations isolées ou rassemblées, libres ou incluses dans un filament ténu, formes diplococciques, filamenteuses ou mycéliennes, bâtonnet court ou long, ramifié ou non, Gram positif ou négatif, acido-résistant ou non.

Ces idées nouvelles, très importantes en pathologie, doivent être considérées au point de vue de l'hygiène alimentaire ; l'examen bactériologique du lait et de ses

produits dérivés, de la viande, des œufs, aura désormais pour objet la recherche des virus sous l'une quelconque de ses formes évolutives et non plus de sa forme bacillaire.

Vu : *Le Doyen* :

ROUSSY

Vu : *Le Président* :

LÉON BERNARD

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

1. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — Les formes filtrantes du bacille de Koch et le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Lyon Médical*, 1925, CXXXI, 444.
2. ARLOING (F.) et DUFOURT (A.). — Contribution à l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, XCIII, 165.
3. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Le polymorphisme du bacille tuberculeux ; formes mycéliennes ramifiées. *Rev. de la Tub.*, 1925, 517.
4. id. Transmission du virus tuberculeux par voie trans-placentaire chez la femelle de cobaye tuberculisée avec un filtrat de produit tuberculeux humain. *C. R. Ac. Sciences*, 1925, CLXXXI, 827.
5. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — Caractères anatomiques et cliniques de la tuberculose expérimentale du cobaye provoquée par l'inoculation des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCIV, 1, 46.
6. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Recherches expérimentales sur le virus tuberculeux filtrant et son passage à travers le placenta. *Bull. Ac. Médecine*, 1926, XCV, 163.
7. id. A propos du virus tuberculeux filtrant et du problème de l'hérédité tuberculeuse. *Bull. Ac. Médecine*, 1926, XCV, 416.
8. id. Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye infecté avec le virus tuberculeux filtrant. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCV, 35, 1363.
9. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — Formes anatomiques de l'infection expérimentale par le virus tuberculeux filtrant. *Ann. Anat. normale et path.*, 1926, III, 9.
10. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Tuberculose et hérédité ; passage expérimental du virus filtrant tuberculeux de la mère au fœtus. *Lyon, Médical*, 1926, CXXXVII, 169.
11. id. Atténuation du virus filtrant tuberculeux labile par les courants électriques et les rayons U. V. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVI, 41.

12. id. Temps de conservation du virus tuberculeux filtrant dans les produits pathologiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVI, 7, 453.
13. ARLOING (F.), THÉVENOT, DUFOURT et MALARTRE. — Résistance conférée au cobaye par le virus filtrant tuberculeux vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale mortelle. *Bull. Ac. Médecine*, 1927, X, 208.
14. id. *Presse Médicale*, 1927, 83.
15. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Sur la durée de la période antéallergique à la tuberculine chez les cobayes injectés de filtrats tuberculeux. *C. R. de Biol.*, 1928, XCVIII, 9, 685.
16. id. Cutiréactions aux filtrats tuberculeux dans diverses formes de la tuberculose humaine de l'adulte. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 1738.
17. id. Infection expérimentale du cobaye nouveau-né par ingestion de filtrat de culture de B. K. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, C, 1031, 1033.
18. ARLOING (F.), FAVRE (M.), JOSSEMAND (A.) et CHARACHON (J.). — Modifications histologiques des ganglions lymphatiques du cobaye inoculé avec des éléments tuberculeux filtrants. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, C, 1033.
19. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Recherches sur le pouvoir infectant des filtrats de tuberculose aviaire employés en injections sous-cutanées et en ingestion chez le pigeon et la poule. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CI, 455.
20. ARLOING (F.) et THÉVENOT. — Etude expérimentale d'un bacille tuberculeux humain au point de vue de la présence dans ses cultures d'éléments tuberculeux filtrables. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CII, 33, 769.
21. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang d'enfants atteints de typhobacillose avec ou sans érythème noueux. *Bull. Ac. Médecine*, 8 avril 1930, 351.
22. ARLOING (F.), MOURIQUAND, DUFOURT et Mlle SCHOEN. — Injection d'ultravirus tuberculeux chez des cobayes soumis à un régime carencé en vitamine C. *C. R. de Soc. de Biol.*, 1930, CV, 33, 643.
23. AUBERTIN (E.). — Etude sur la virulence du virus filtrant tuberculeux transmis par passage de ganglion à ganglion chez le cobaye. *Rev. Belge des Sc. Méd.*, 1931, III, 4.

24. AUGUSTE (Ch.). — Méthode rapide pour la coloration du bacille tuberculeux et de ses granulations. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CXI, 719.
25. BABES. — Les corpuscules métachromatiques des bacilles acido-résistants. *C. R. Soc. de Biol.*, 1910, LXVIII, 315.
26. BALOZET (L.). — Le B. C. G. a-t-il des éléments filtrables ? *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 21, 762.
27. BASSET (J.) et MACHEBOEUF (M.-A.). — Résistance des bactéries, des diastases et des toxines aux pressions très élevées. *C. R. Acad. des Sciences*, 1932, 195, 1431, 1433.
28. BEERENS. — Mise en évidence in vivo du virus tuberculeux par les substances ciro graisseuses. *C. R. Soc. de Biol.* Séance du 25 juin 1932.
29. VAN BENEDEN. — Phénomène obtenu chez le cobaye par injections sous-cutanées de filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 33, 1560.
30. id. — Réactions de l'organisme humain et animal vis-à-vis de l'ultravirus tuberculeux. *Liège Médical*, 1930, 23, 1649.
31. VAN BENEDEN et VANERSTRATE. — A propos des erreurs de technique pouvant intervenir dans l'expérimentation sur les éléments filtrants du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CIX, 1, 52.
32. BERNARD (L.), DESBUCQUOIS et THOYER. — *Rev. de la Tuberc.*, 1929, 527 et 536.
33. BESANÇON et HAUDUROY. — Filtration du B. K. par la méthode de Vaudremier. *Rev. de la Tuberc.*, 1924, 215.
34. BESANÇON, PHILIBERT et HAUDUROY. — Sur la structure des voiles jeunes des cultures de bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XC, 475.
35. BOCCHINI (A.). — Ricerche sur filtrato del virus tuberculare. *Rinascenza medica*, 1927, IV, 450.
36. BOHART (B.). — A study of sensitisation in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tuberc.*, 1930, 3, 383.
37. BONCIU (O.) et IONESCO (V.). — Présence des éléments filtrables du B. K. dans le sang de certains tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCVIII, 6, 464.
38. BONIS (de). — Sulla filtrabilità del bacillo tubercolare. *Riforma Medica*, 1926, 10, 233.

39. id. Sulla esistenza di forme filtrabili del virus tubercolare e sulla trasmissione transplacentare di tali forme della madre al figlio. *Giorn. di Tisiologia*, 1928, V, 33-38.
40. BOCQUET (A.), NÈGRE et VALTIS. — Sur l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exsudats tuberculeux bacillifères. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCIV, 4, 235.
41. BRUECKNER (H.-J.) et SHERMAN (J.-M.). — Primitive or filtrable forms of bacteria and their occurrence in aseptic milk. *Journ. of Infect. Dis.*, 1932, LI, 1.
42. BRUZEAU (J.). — Recherche de l'Ultravirus tuberculeux chez le bœuf et chez le chien. *Thèse Vétérinaire*, 1931.
43. id. Sur la bactériolyse du B. K. par les tissus tuberculeux in vitro. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CIX, 433.
44. CALMETTE, VALTIS, NÈGRE et BOCQUET. — Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Ac. des Sciences*, 1929, 181, 491.
45. CALMETTE (A.), NÈGRE (L.), BOCQUET (A.). — B. C. G. et anticorps tuberculeux. *C. R. Ac. des Sciences*, 1931, CLXXIII, 959.
46. CALMETTE et VALTIS. — Les éléments virulents filtrables du bacille tuberculeux. *Ann. de méd.*, 1926, XIX, 6, 553.
47. CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose. *Paris, Masson*, 1928.
48. CALMETTE, VALTIS et LACOMME. — Nouvelles recherches expérimentales sur l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Ac. des Sciences*, 1928, 186, 1778.
49. id. Infection transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux et hérédité tuberculeuse. *Ann. de L'I. P.*, 1928, XLII, 1149.
50. CALMETTE, COUVELAIRE, VALTIS, LACOMME et SAENZ. — Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le liquide amniotique d'un œuf extrait par hystérectomie d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire. *Bull. Ac. Médecine*, 1930, CII, 93.
51. CALMETTE. — Le virus tuberculeux ; granulémie prébacillaire et bacillose. *Bull. Ac. Médecine*, 1930, CIII, 273.
52. id. *Presse Médicale*, 1930, 23, 385.
53. CANTACUZÈNE (J.) et LONGHIN (S.). — De l'existence d'un ultravirus chez le bacille de la lèpre humaine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CIX, 11, 1003.

54. CARTIER (P.). — De la nature de certaines hydrocèles essentielles. *Bull. Ac. de Médecine*, 30 juin 1931.
55. CASAGRANDE (O.). — Virus filtrabile ed ultrafiltrabile. *Atti Soc. Med. Cir. di Padova*, 1926, 30, 7.
56. id. *Riforma medica*, 1926, 46, 1081.
57. id. Sulle forme filtranti del bacillo della tubercolosi umana. *Bull. Atti Soc. Med. Cir. Roma*, 1927, 53, V, 164.
58. CLUZET, CHEVALLIER et KOFMANN. — Technique pour étudier l'action de l'ultraviolet et du champ électrique sur le virus filtrant tuberculeux labile. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVI, I, 39.
59. CONSOLI (D.). — Sulla trasmissione transplacentare della tubercolosi. *Atti Soc. Ital. Ostet.*, 1929, XXVII, 437.
60. COOPER (F.-B.) et PETROFF (S.-A.). — Filtrable forms of the tubercle bacillus ; A critical review and personal observation. *J. of infect. Dis.*, 1928, XLIII, 200.
61. COULAUD (E.). — Etude histologique des altérations cellulaires et des lésions observées chez les animaux d'expérience à la suite des injections intraveineuses massives de B. C. G. *Annales de L'Inst. Pasteur*, 1927, XLI.
62. COURMONT (P.). — La Bacillémie tuberculeuse. Rôle des bacilles « nus » de la tuberculose. *Acad. de Médecine* : Séance du 24 oct. 1933.
63. COUVELAIRE (A.). — Tuberculose pulmonaire et fonction de de reproduction. *Paris Médical*, 1933, XXII, N° 51.
64. COUVELAIRE. — L'enfant issu de mère tuberculeuse. *Bull. Ac. Médecine*, 23 nov. 1926.
65. id. *Presse Médicale*, 19 fév. 1927.
66. CRAMAROSSA (R.). — Contributo allo studio della filtrabilità del virus tuberculare. *Riv. di Pat. e clin. della tub.*, 1927, 8, 225.
67. id. Esperienze d'inoculazione di filtrati tuberculare nelle cavie a regime alimentare privati dei fattori C. *Riv. di pat. et clin. della tub.*, 1927, 8, 239.
68. CUTURI (A.) et LANZA (G.). — Sulla esistenza di forme filtrabili del bacillo di Koch. *Riv. di pat. et clin. della tub.*, 1931, 8, 627.
69. DEBRÉ, LELONG et BONNET. — Phénomène cutané allergique du type nécrotique obtenu chez le cobaye par inoculation de filtrats de culture de bacilles tuberculeux humains. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCV, 26, 1425.
70. id. Contribution à la mise en évidence rapide de l'ultra-virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 23, 1058.

71. id *Ann de l'I. P.*, 1931, XLVII, 135.
72. id. Influence d'une longue série de repiquages précoces sur la virulence et la richesse en ultravirus d'une souche de bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 1212.
73. DEINSE (F. Van). — Sur le sort éloigné des cobayes inoculés avec les formes filtrantes et du B. C. G. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CXI, 373.
74. DELARUE, DE SANCTIS MONALDI. — Etude comparée des lésions pulmonaires chez des cobayes par injection intratrachéale de filtrat de bacilles tuberculeux chauffés ou non ou de bacilles tuberculeux tués ou non. *Soc. d'Anatomie*, 19 mai 1932.
75. DELILLE (Armand), SAENZ et BERTRAND (G.). — Sur la présence d'éléments filtrables du B. K. dans le sang d'un enfant atteint de granulie. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 1213.
76. DEVRAIGNE (L.), VALTIS (J.), VAN DEINSE (F.). — Infection transplacentaire due à l'ultravirus tuberculeux chez un nouveau-né ayant présenté le syndrome de dénutrition progressive. *Acad. de Méd.*, 31, X, 33.
77. DOGLIOTTI et BIANCALANA (L.). — Localizzazione ossea epifisaria delle forme filtrante del virus tubercolare. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1929, IV, 295, 297.
78. DOYLE (T.-M.), OU (A.-B.) et PURCHASE (H.-S.). — The filtrable virus of tuberculosis. *J. comp. Patho. a Ther.*, 1929, 42, 127.
79. DOYLE. — Immunisation des poules contre la tuberculose avec le B. C. G. *The Veterinary Journal*, mars 1930.
80. DURAND (H.) et VAUDREMER (A.). — Retour au type classique du bacille tuberculeux filtré après passage par le péritoine du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XC, 916.
81. DURAND (H.). — Pouvoir pathogène du bacille tuberculeux filtré. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XCI, 11.
82. DURAND (H.) et CHARCHANSKI. — Tuberculose expérimentale après inoculation de filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, XCIII, 499.
83. DURAND (H.). — Les formes filtrantes du virus tuberculeux. *Bull. Ac. Médecine*, janvier 1926, 75.
84. DURAND (H.), OURY et BENDA. — Forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation du virus filtrant. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCV, 38, 1545.

85. DURAND, KOURILSKY et BENDA. — Possibilité d'une étape bacillaire mais virulente en période latente de tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 30.
86. id. Inoculation de produits humains contenant le virus tuberculeux invisible ; retour à la forme bacillaire acido-résistante, après trois passages successifs. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 154.
87. DURAND (H.), SERGENT (E.), KOURILSKY et BENDA. — Le virus tuberculeux filtrant en clinique. *Presse Médicale*, 2 juillet 1930.
88. FABRY (P.). — Formes filtrantes du bacille tuberculeux dans les organes tuberculeux. *Bruxelles Méd.*, 1927, VII, 596.
89. FEJGIN (B.). — Sur quelques souches issues des éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVI, 3, 163.
90. FERHAN. — Travaux récents sur le bacille tuberculeux. *Thèse, Paris*, 389, 1928.
91. FERRAN. — *C. R. Ac. des Sciences*, 1897, 125, 515.
92. FERRANTI. — Ricerche sulla filtrabilità del bacillo di koch. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, 1930, IX, 12, 683.
93. FESSLER (A.). — Filtrationsversuche an Tuberkelbacillen. *Centr. F. Bakt. Orig.*, 1926, XCVIII, 148.
94. FONTES. — L'ultravirus tuberculeux. *Paris, Masson*, 1932.
95. FROLA (G.). — A propos de la méthode proposée par Van Deinsse pour la démonstration du virus tuberculeux filtrant chez le cobaye. *Soc. Inter., Microb., Boll. Sez. Ital.*, 1932, IV, V, 150.
96. GARDENGHI (G.). — La filtrabilità del virus tubercolare. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1928, III, 695.
97. GASPARD (J.). — Recherches sur l'ultravirus dans quelques formes cliniques de la tuberculose. *Rev. de la Tub.*, 1932, XIII, 3, 299.
98. GIULANI (G.). — Inoculation de l'ultravirus tuberculeux au cobaye par voie intrapleurale. *Boll. Sez. Italiana. Soc. internaz. Microb.*, 1933, V, 113.
99. GREGERSEN. — Recherches sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le placenta et le fœtus des mères tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIV, 26, 1354.
100. GUARDABASSI. — Sulle lesioni primitive da virus tubercolare filtrabile nella cavia. *Pathologica*, 1931, n° 471, IX, 1.

101. GUÉRIN (C.). — Etat de la question de la prémunition anti-tuberculeuse chez les bovidés par B. C. G. en France. *Recueil de Méd. Vétérinaire*, 1933, CIX, 5, 10.
102. GUYON. — Etude comparée de la sérosité péritonéale chez la souris sensible au bacille tuberculeux aviaire et réfractaire au bacille humain. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CIX, 664.
103. HABABOU-SALLA. — A propos de la filtrabilité du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 29, 1215.
104. id. Affinité de la Tuberculose pour le tissu ganglionnaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 29, 1217.
105. HAUDUROY (P.) et VAUDREMER (A.). — Recherches sur les formes filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, LXXXIX, 1276.
106. id. Les ultravirus. *Rev. de Path. comp.*, 1932, 424, 28.
107. id. Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes. *Paris, Masson*, 1929.
108. HAUDUROY (P.). — Les formes filtrantes des microbes non filtrants (Bacille tuberculeux excepté). *La Médecine*, 1929, n° 3, p. 3, 54.
109. HOLLANDE (A.-CH.) et Mme HOLLANDE. — Etude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme, leur cycle évolutif. *Arch. de Zoologie expérimentale et générale*, 1928, LXXII, 6.
110. id. Structure cytologique du B. K. *Annales de l'Ins. Past.*, 1932, XXX, 5, 225.
111. HOU. — Cultivation of tubercle bacilli within diffusion membranes in vitro and in vivo. *Am. Rev. of Tub.*, 1928, XVII, 442.
112. IELIN (W.). — Ueber filtrierbare Formen des Thimothee bacillus. *Zentr. f. Bakt.*, 1927, CIII, 1.
113. id. Ueber die transplazentare Tuberkulose Infektion. *Zentr. f. Bakt.*, 1930, I, 116, 491.
114. JOSHINAGA et ENDO (J.). — On the strain of tubercle bacilli ; which is filtrable through the Chamberland's filter. *Tokio Ij. Schinshi*, 1926, 24, 90.
115. id. Ce qu'il faut penser des nouvelles conceptions de la tuberculose. *Presse Médicale*, 1930, 41, 691.
116. Mc JUNKIN. — Tuberculin hypersensitiveness in non tuberculous guinea-pigs induced by injection of bacillus filtrates. *J. of Exper. Med.*, 1921, XXXIII, 751.

117. KAHN (Morton). — Cycle de développement du bacille tuberculeux l'après l'étude des germes vivants isolés. *Annales de l'I. P.*, 1930, XLIV, 259.
118. KELLER (F.) et WERTHMER (R.). — Experimentelle Untersuchungen über filtrierbare Elemente des Tuberkulosevirus. *Ztschr. f. Tub.*, 1929, LIV, 22, 32.
119. KEYORK (B.). — Gli elementi filtrabili del virus tubercolare negli essudati pleurisi ed alcuni altri prodotti pathologici. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, IX, sept. 1930.
120. KINDBERG et GARCIN. — *Ann. de Med.*, 1928, 24, 262.
121. KIRCHNER (O.). — Untersuchungen zur Methode des nachweises filtrabler Formen des Tuberkulose Virus durch den Tresversuch mit Versuchen auf Tuberkulin Reaktion. *Beitz. Z. Klin. d. Tub.*, 1930, LXXIV, 521.
122. KOLDAJEW (B.), ALTSCHULER (M.). — Réaction active des exsudats dans les inflammations aiguës et chroniques. *Zeitschr. f. Immunitats f.*, 1930, LXIX, 18.
123. LANGE (L.) et KLAUBERG (K.-W.). — Versuche über filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus. *Ztschr. F. Tub.*, 1928, LIII, n° 1, P. 1.
124. LANZA (G.). — Sulla presenza dell' ultravirus tubercolare in transudati ed essudati di natura apparentemente non specifica. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, 1931, X, 601.
125. LESBOUYRIES (G.). — La Tuberculose des carnivores domestiques. *Paris, Vigot*, 1926.
126. LESBOUYRIES et VERGE. — Les formes filtrantes du B. K. dans la tuberculose canine. *C. R. Ac. des Sciences*, 1927, CLXXXV, 729.
127. LEVADITI (C.), HORNU (G.), VAISMAN (A.), SCHOEN (R.). — Présence du virus syphilitique dans l'ovaire des souris syphilitisées par voie sous-cutanée. *Acad. des Sciences*, Séance du 9 octobre 1933.
128. LODDONI (G.). — L'azione del filtrato di virus tubercolare nell' occhio. *Boll. Ocul.*, 1930, IX, 59-75.
129. LOVISATO. — Sviluppo dell' ultravirus tubercolare nei vari terreni comunemente impiegati per la cultura del B. K. *Giorn. di. Batt. e Imm.*, 1930, V, 1623.
130. LUCKSCH. — Die Filtrierbarkeit der Tuberkelbazillen und anderer Bakterien. *Centr. F. Bakt.*, 1930, CXVII, 1.
131. MACCHIONI (G.). — Sulla Filtrabilità del virus tubercolare. *Clin. Vétér.*, juillet 1931, 508-518.

132. MACHEBOEUF (M.-A.), SANDOR (G.) et NINNI (C.). — Etude physicochimiques sur les filtrats de bacilles acido résistants de la tuberculose et de la fièvre. *C. R. Acad. des Sciences*, 1932, CVC, 272-277.
133. MAGLIAVACCA. — Sul passaggio transplacentare del virus tubercolare filtrabile. *Atti Soc. Ital. Ostet.*, 1929, XXVII, 444.
134. id. — Transmissione transplacentare del virus tubercolare filtrabile e alterazioni istopatologiche negli organi fetali. *Boll. Soc. Med. Cir. Pavia*, 1929, VII, 183.
135. id. — *Haematologia*, 1930, XI.
136. MANFREDI et PARINO. — In tema di filtrabilità del virus tubercolare. *Riv. San. Sic.*, octobre 1929, 1383.
137. id. — Virus tubercolare filtrabile e tubercolosa atipica sperimentale. *Riv. di pat. e clin. della tub.*, 1931, 234.
138. MANGANOTTI. — Prime ricerche con filtrati di tubercolosi cutanea. *Soc. Ital. di derm. e sifil.*, avril 1928, 781.
139. MANTOUX et PARAF. — Etude des réactions cutanées provoquées par le filtrat stérile de B. K. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCV, 1100.
140. MARKIANOS. — Filtration du virus de la lèpre des rats. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1929, XXII, 410.
141. id. — Le développement du virus filtrant avant sa transformation en bacille de la lèpre des rats. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1929, XXII, 537.
142. MÉTALNIKOV (S.) et TOUMANOFF (K.). — Réaction des cellules et phagocytose chez le cobaye normal et immunisé. *Annales de l'I. P.*, 1925, XXXIX, 909-923.
143. MICHAELIDES. — *Beitrag zur klinik der Tuberkulose*, vol. 7, p. 1907.
144. MUCH (H.). — Ueber die granulare nach ziel nicht farblare Form der Tuberkulose Virus. *Beitr. z. Klin. der Tub.*, 1907, VIII, 85.
145. MUSSO (A.). — Sulla filtrazione del virus tubercolare. *Arch. va di Biologia*, mai-juin 1928.
146. NAKAJO-GOROKU. — Filtration experiment with tubercle bacilli. *Jap. Med. World.*, 1928, 8, 120.
147. NASSO (F.). — La Transmissione transplacentare della tubercolosi. *XII^e Congrès italien de Pédiatrie*, Naples, 1927; *Pédiatria*, 1927.
- 147 bis id. — L'infezione tubercolare da virus filtrabile nel neonato e nel lattante. *Gazz-Osp.*, 1928, II, 1269.

148. NASTA. — Présence de formes filtrables du B. K. dans les épanchements de pleurésie séro-fibrineuse. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVI, 9, 591.
149. NASTA et BLECHMANN. — Leucocytes et formule leucocytaire chez le cobaye infecté. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CI, 2, 318.
150. NASTA (M.), JOVIN (F.) et BLECHMANN (M.). — Maladie toxique mortelle déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez le cobaye exposé aux rayons de Roentgen. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, 1369.
151. NASTA (M.) et BLECHMANN (M.). — Action toxique de certains virus tuberculeux filtrables, entretenus par passages successifs. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, 1367.
152. NASTA (M.), JOVIN (F.) et BLECHMANN (M.). — Résistance du virus filtrant tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIV, 21, 723.
153. id. Action des antiseptiques et des rayons ultra-violets sur le virus tuberculeux filtrable. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIV, 25, 1075.
154. id. Action pathogène du virus tuberculeux filtrable pour le lapin soumis à l'action des rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CV, 27, 49.
155. id. Recherches expérimentales sur l'action pathogène du virus tuberculeux filtrable. *Arch. Roum. path. exp. et microb.*, 1931, IV, 135.
156. id. Importance de la durée des irradiations et de la dose de virus inoculée dans la production de la maladie toxique déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez le cobaye irradié par les rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 21, 847.
157. id. Transmission par passage de la maladie toxique mortelle déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez un cobaye exposé aux rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 21, 849.
158. NASTA et BLECHMANN. — Recherches expérimentales sur l'action pathogène du virus tuberculeux filtrable. *Revue de Pathol. comparée*, 1932, 424, 32.
159. NATAN LARRIER et RICHARD. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 945.
160. NATAN LARRIER, RAMON et RICHARD. — *C. R. Acad. des Sciences*, 1926, CLXXXIII, 458 et *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVI, 241.

161. NÈGRE (L.) et VATIS (J.). — Action des extraits acétoniques du B. K. sur les propriétés pathogènes des éléments filtrables du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CV, 28, 183.
162. id. *Annales de l'I. P.*, 1931, VL, 587.
163. id. Sur les éléments filtrables du bacille bilié de Calmette et Guérin. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 21, 774.
164. NÈGRE, VALTIS et SAENZ (A.). — Isolement en culture des bacilles acido résistants issus de l'ultravirus tuberculeux en partant de cobayes traités par des injections d'extrait acétonique de B. de K. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 22, 942.
165. NÈGRE (L.), VALTIS (J.). — Action in vivo des matières grasses sur le B. C. G. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CIX, 622.
166. NÈGRE (L.), VALTIS (J.), VAN DEINSE (F.). — Action des substances ciro-grasseuses du B. K. sur cobayes jeunes nés de mères tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, 25 juin.
167. NÈGRE (L.), VALTIS (J.), VAN DEINSE (F.) et BEERENS (J.). — Sur les services que les injections sous-cutanées de substances ciro-grasseuses du bacille de Koch peuvent rendre dans le diagnostic de la tuberculose par inoculation au cobaye. *La Presse Médicale*, 1932, XL, 103, 1946-1948.
168. NÈGRE (L.), VALTIS (J.) et VAN DEINSE (F.). — Sur les caractères des souches de bacilles tuberculeux isolés des cobayes inoculés avec des filtrats de cultures ou de produits pathologiques tuberculeux et traités par des injections d'extrait acétonique de bacilles de Koch. *La Presse Médicale*, 1933, XLI, 76, 1471-1472.
169. NÉLIS (P.). — Ultravirus tuberculeux dans les urines de sujets atteints de tuberculose rénale. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVI, 1, 21.
170. NÉLIS (P.) et BERNARD (L.). — Les travaux français récents sur la filtrabilité du virus tuberculeux et le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Presse Médicale*, 1927, XXXV, 24, 721.
171. id. L'intradermo-réaction au filtrat d'une culture de bacilles de Koch chez l'enfant issu de parents tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 681.
172. id. Réactions cutanées obtenues au moyen de filtrat de culture de bacilles de Koch. *Arch. Internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1928, 33, 4, 482.

173. NINNI (C.). — Influence de l'âge des cultures pour la mise en évidence de l'ultravirus tuberculeux par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, 11, 891.
174. id. Granulémie prébacillaire. *Riforma Médica*, 1930, 46, 715.
175. id. Démonstration de l'existence de l'ultravirus tuberculeux par l'inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *Acad. des Sciences*, 1930, 597.
176. id. L'ultravirus dans les produits tuberculeux, son rapport avec l'état de l'infection. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 14, 17.
177. id. Sur la technique à employer pour obtenir des filtrats contenant des éléments filtrables du virus tuberculeux. *Annales de l'I. P.*, 1931, 6, 598.
178. id. Les éléments filtrables des bacilles tuberculeux aviaires et des bacilles paratuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 19, 615.
179. id. Essai de culture des éléments filtrables des bacilles paratuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 19, 618.
180. NINNI. — L'ultravirus dans les produits tuberculeux. Ses rapports avec l'état d'infection. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 17.
181. NINNI (C.). — La culture indirecte pour déceler l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CX, 18, 169.
182. NINNI et TSU (T.-F.). — Les éléments acidorésistants décelables par la méthode de Van Deinsé sont des bacilles vrais issus de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CX, 18, 173.
183. NINNI (C.). — Nouvelle contribution à l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux. *Annales de l'I. P.*, 1933, L, 4.
184. NOCARD. — Infection du chat par ingestion de lait crû. *Bull. de la Soc. Centrale de Méd. Vétérinaire*, 1888, 537.
185. OUMANSKY (V.). — Adénites bacillifères curables, unique manifestation de la tub. expérim. du cobaye. *Thèse Paris*, 1930, 42.
186. PAISSEAU (G.) et OUMANSKY. — Rhumatisme tuberculeux et virus filtrant. *Soc. Méd. Hôp., Paris.*, 1928, 1397.
187. PAISSEAU (G.), VALTIS (J.) et SAENZ. — Importance de l'étude des éléments filtrables dans la pathogénie et le diagnostic de la tuberculose. *Presse Méd.*, 1929, 186.

188. PAISSEAU et OUMANSKY (V.). Données actuelles sur le diagnostic bactériologique de la tuberculose. *Avenir Médical*, 1931, XVIII, 3, 12.
- 188 bis id. Formes ganglionnaires curables de la tuberculose expérimentale du cobaye. *Rev. de la Tub.*, 1930, 5, 573.
189. PAISSEAU, VALTIS et DEINSE (F.). — Sur l'examen bactériologique des crachats de quelques enfants présentant une intradermo-réaction dissociée au filtrat tuberculeux et à la tuberculine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CX, 22, 508.
190. PANEK (K.) et ZAKAROFF. — Recherches sur la morphologie et la biologie des éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIV, 20, 607.
191. PANISSET (L.). — Modes de pénétration du virus dans la tuberculose des animaux. *J. de Méd. Vét. et de Zootechnie*, octobre, 1910.
192. PANISSET et VERGE (J.). — La réaction de déviation du complément dans le diagnostic de la tuberculose des animaux domestiques. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, octobre 1922, 690.
193. PANISSET (L.) et VERGE (J.). — Origine humaine du bacille de Koch dans deux cas de tuberculose canine. *C. R. Soc. de Biol.*, 9 février 1924, p. 341.
194. PANISSET et VERGE. — De la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Rev. gén. méd. vétér.*, 1925, XXXIV, 5.
195. PARAF (J.). — Etude biologique du liquide de péritonite allergique du cobaye tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, XCII, 792.
196. PARLEARROYO. — Filtrabilidad del bacillo tuberculoso. *Arc. de Méd. Cir., Especial*, 1927, XXVII, 61.
197. PAUTRIER et SCHAUMANN. — Les tuberculides et les nouvelles recherches sur les formes filtrantes du bacille de Koch. *Bruxelles Médical*, 1926-1927, 25.
198. PETRAGNANI. — Alla ricerca della forma filtrabile del virus tubercolare. *Bol. ist. sier. mil.*, 1926, III, 245.
199. id. Ereditarietà della tubercolosi sperimentale nelle cavie. *Annali d'Igiene*, 1927, 10.
200. id. Virus migrants et virus non migrants à travers les bougies poreuses. *Soc. Int. Boll. di sez ital.*, 1931, III, 6, 291.
201. id. A propos de nouvelles expériences pour la reconstitution « in vitro » de bacilles acido-résistants des filtrats. *Soc. Int. di microb. Boll. della sez ital.*, 1932, IV, 2, 54.

202. PHILIBERT. — Recherches sur la virulence du pus tuberculeux avant et après la filtration. *Bull. Soc. d'étude scient. sur la tub.*, 1912, I.
203. PINNER (M.) et VOLDRICH (M.). — The disease caused by filtrates of tubercle bacillus culture (Its alleged relation to filtrable forms of tubercle bacilli). *Am. Rev. of Tub.*, 1931, XXIV, 73.
204. POLICARD (A.) et DUFOURT (A.). — Action du virus filtrant tuberculeux sur les cultures de tissus. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CH, 29, 445.
205. POPPER (M.) et RAILÉANU. — La réinfection tuberculeuse chez les cobayes tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 26, 986.
206. POPPER, SLOBOSIANO et RAILÉANU. — L'intradermo-réaction au filtrat tuberculeux chauffé serait-il le meilleur réactif pour la mise en évidence des infections tuberculeuses congénitales chez les enfants nouveau-nés ? *C. R. de Biol.*, 1927, XCVI, 15, 1235.
207. POPPER (M.) et RAILÉANU. — L'intradermo-réaction au filtrat inactivé d'émulsion bacillaire chez les cobayes inoculés avec du filtrat tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 1073.
208. id. Infection par voie digestive et intracardiaque des cobayes par le virus filtrant tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 27, 1080.
209. POPPER (M.) et RAILÉANU (C.). — L'allergie cutanée au filtrat tuberculeux. *La Presse Médicale*, 1933, XLI, 53, 1064-1067.
210. POTTER (F. de). — La filtrabilité des bacilles paratuberculeux à travers les bougies Chamberland. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XCI, 138.
211. PRIBOIANO (D.) et LACOMME (M.). — Sur la présence d'éléments filtrables dans le lait de la femme tuberculeuse. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, C, 412.
212. RABINOWITSCH-KEMPNER (Lydia). — Uebertragung der Tuberkulose durch filtrierbare Erreger. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1927, 47, 1982.
213. RAIMONDI (A.). — Conceptions nouvelles sur la pathogénie et l'évolution de la tub. pulmonaire. *Rev. Prat. et clin. de Tub.*, 1928, XI, 69.
214. RAVAUT (P.), VALTIS (I.) et VAN DEINSE. — Rapport sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang d'une malade atteinte de tuberculides cutanées. *Bull. Acad. de Méd.*, 1930, 26, 13.

215. RAVAUT, VALTIS et NÉLIS. — Résultats de l'inoculation du cobaye d'une sarcoïde et d'une tuberculide papulo nécrotique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CI, 444.
216. RAVAUT (P.), VALTIS (J.) et GUERRA. — Tuberculoses granulaires de la peau d'origine sanguine et tuberculides. *Presse Méd.*, 1931, 80, 1464.
217. RAVAUT, VALTIS et de BLASIO. — La présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des malades atteints de tuberculoses cutanées. *Soc. Dermat. et Syphil.*, 7 juillet 1932.
218. REYNES (V.). — Les éléments filtrables du virus tuberculeux. *Paris, Vigot*, 1933.
219. RIGOBELLO (G.). — Les Résultats anatomo-pathologiques et bactériologiques dans les cobayes issus de mères injectées à plusieurs reprises avec les bacilles tuberculeux et le filtrat de matériel tuberculeux. *Soc. Int. di Microb. Ball. di Sez. Ital.*, 1931, III, 6, 303.
220. ROBLES. — Lesioni degli organi delle cavie trattate con l'ultravirus tuberculare filtrabile umano. *Arch. ital. anat. pat.*, Nos 5 et 6, Milan 1931.
221. ROMAN. — Le bacille tuberculeux ; Polymorphisme-Gaze. *Med. Ital. Arg.*, 1928, II, 25.
222. ROSSI (P.). — L'ultravirus tuberculeux peut-il exister dans le lait provenant d'une mamelle tuberculeuse. *C. R. Acad. des Sciences*, 1928, CLXXXVI, 26, 1867.
223. id. Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang de bovidés réagissant à la tuberculine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CI, 638.
224. id. Influence de la tuberculine et de l'accouchement. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CI, 733.
225. id. L'ultravirus tuberculeux et le problème de l'hérédité. *Revue Vétérinaire*, 1929, 81, 366 et 365.
226. id. L'ultravirus chez les bovidés domestiques. *Bull. Acad. Vét. France*, 1930, III, 242.
227. SABATUCCI (M.). — Le sort du B. C. G. dans les sacs de collodion. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CX, 25, 945.
228. SABBAZES (J.-L.). — Modifications histologiques des ganglions suscitées par le virus filtrant tuberculeux. *Gaz. Heb. Sc. Méd. Bordeaux*, mai 1931, N° 18.
229. SAENZ. — Sur l'importance de la forme clinique atypique de la tuberculose chez le cobaye pour le diagnostic de la tuberculose humaine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 556.

230. id. Etude comparative entre l'allergie expérimentale provoquée par le B. C. G. et le bacille virulent. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 15 octobre 1932.
231. SANARELLI (G.) et ALESSANDRINI (A.). — Démonstration in vivo et in vitro des formes filtrantes du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIV, 26, 1241.
232. id. Ultrafiltrabilità del virus tubercolare ed evoluzione dell'ultravirus nell'organismo animale. *Ann. d'Igiene*, 1931, II, 73.
233. id. Passage spontané in vitro de l'ultravirus tuberculeux à travers les ultrafiltres de collodion. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 18, 443.
234. id. Culture in vitro de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 19, 584.
235. id. Ultrafiltrabilité du virus tuberculeux ; évolution de l'ultravirus dans l'organisme animal et sa culture in vitro. *Rev. de Path. comparée*, 1932, 424, 29.
236. id. Sur l'évolution de l'ultravirus typhique dans l'organisme animal. *Annales de l'I. P.*, 1933, LI, 170-183.
237. id. L'ultrafiltration des bactéries pathogènes : l'ultravirus typho paratyphique. *Annali d'Igiene*, 1932, XLII, 2.
238. id. Etudes sur l'ultravirus tuberculeux. *Annales de l'I. P.*, 1933, L, 2, 167, 221.
239. SANARELLI (G.). — Pourquoi ne réussit-on pas toujours à mettre en évidence l'ultravirus tuberculeux ? *Annali d'Igiene*, 1932, XLII, N° 1.
240. SANARELLI (G.) et ALESSANDRINI (A.). — Etudes sur l'ultravirus tuberculeux. *Annales de l'I. P.*, 1932, XLVIII, 2, 144.
241. SANARELLI (G.). — Perche non e riusciti a porre sempre in evidenza l'ultravirus tubercolare. *Annali d'Igiene*, 1932, N° 1, p. 1.
242. SANCTIS MONALDI (T.). — Action de l'ultravirus tuberculeux sur la formule hémoleucocytaire chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 1940.
243. id. Comportement de l'ultravirus tuberculeux dans l'organisme du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, C, 627.
244. id. Tuberculosis caseosa della cavia da ultravirus tubercolare. *Sez. Ital. d. Soc. Int. di Microb.*, mars 1930, 255.
245. id. Contribution à l'étude des effets de l'ultravirus tuberculeux par inoculation intra-rachidienne chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, 987.

246. id. *Revue de la Tuberculose*, 1930, V, 568.
247. id. Gli elementi filtrabili del bacillo tubercolare. *Giorn. di Batt. e Imm.*, 1930, II, 202.
248. id. Les éléments filtrables du B. C. G. C. R. *Soc. de Biol.*, 1931, CVII, 21, 804.
249. SCHMIDT (H.). — Ueber wachstum for dernde Eigenschaften der Filtrate von Tuberkelbacillen kulturen und anderen Stoffe. *Centralb. f. Bakt.*, 1925, XCIV, 94.
250. SHMIDT (G.). — Studien uber die filtrierbaren Formen des Erregerers der Tuberculose. *Zeitsch f. Hyg. und. inf. krank.*, 1931, CXII, 95.
251. SEGA (A.) et BRUSTOLON (A.). — Contributo allo studio del virus filtrabile tubercolare. *Rev. pat. e. clin. d. tub.*, 1931, V, 349
252. SELTER et BLUMEMBERG. — Ueber filtrierbaren Formen der Tuberkelbacillus. *Zentrabl. f. Bakt.*, 1929, X, 167 et 176.
253. SEPPILLI (A.) et RAVASINI (J.). — Formes filtrantes du virus tuberculeux et cultures de tissus in vitro. *Boll. Sez. Ital. Soc. internationale Microb.*, 1929, V.
254. SERGENT (E.); DURAND et BENDA. — La transmission trans-placentaire de la tuberculose. *Acad. de Méd.*, 7 déc. 1926.
255. id. *Presse Médicale*, 1926, n° 99.
256. SERGENT (E.), DURAND (H.) et BENDA (R.). — Tuberculose placentaire ; tuberculisation du cobaye après inoculation du sang du cordon. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 28.
257. SERGENT (E.) et PRIBOIANO (D.). — Présence des éléments filtrables du B. K. dans le liquide d'ascite de la cirrhose atrophique de Laennec. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, C, 547.
258. SERGENT (E.) et KOURILSKY (R.). — Asthme, périlobulite et ultravirus tuberculeux. *Presse Médicale*, 1930, II, 187.
259. SERGENT (E.), DURAND (H.), KOURILSKY et BENDA. — Le virus filtrant tuberculeux en clinique ; la phase antébacillaire. *Presse Médicale*, 1930, 53, 889.
260. SOLI (U.), GUERCIO et ROBLES. — Alterazione anatomiche nelle caviè trattate con prodotto di filtrazione di materiale tubercolare umano. *Riv. di Pat. e. clin. della Tub.*, 1931, III, 237.
261. SOTIRION (S.). — Contribution à l'étude de la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Thèse Paris*, 1930, n° 45.

262. STERLING-OKUNIEWSKI (S.). — Réaction cutanée au filtrat tuberculeux chez les sujets sains et atteints de tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCVIII, 1, 71.
263. STOLZOVA (M.). — Effet destructeur de l'ébullition du lait sur les formes filtrables du B. K. *Bratisl. Lek. Lisly*, 9, 445.
264. STRAUSS. — La tuberculose et son bacille. *Paris*, 1895.
265. SWEANY (H.-C.). — Filtrability of tubercle bacillus. *Am. Rev. Tuberc.*, 1928, XVII, 77.
266. TOGOUNOFF (Mlle). — Sur les éléments filtrables du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 22, 349.
267. id. Recherche des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les crachats. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 24, 547.
268. TOGOUNOFF (A.). — Les éléments tuberculeux filtrables dans les organes tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 24, 625.
269. URIZIO (L.). — Contributo allo studio del virus filtrabile della tubercolosi. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, I, 65, 1929.
270. UROZOITI. — Sur la mise en évidence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang par la méthode de Loewenstein. *Wiener-Klinische-Wochenschrift*, 1933, année 46, XXXII, 988.
271. URBAIN (A.), SAENZ (A.), COSTIL (L.), BULLIER (P.). — Sur un cas de tuberculose spontanée d'origine aviaire chez un singe « *Pithecus sinicus* ». *C. R. Soc. de Biol.*, 1933, CXII, 886.
272. VALLÉE. — Pathogénie des tuberculoses. *Revue Scientifique*, 22 février 1913.
273. VALLE et PANISSET (L.). — Les tuberculoses animales. *Paris*, 1920.
274. VALTIS (J.). — Sur la filtration du bacille tuberculeux à travers les bougies Chamberland L2. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XC, 19.
275. id. Sur la filtration à travers la bougie Chamberland L2 du bacille de Koch provenant d'un pus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XC, 74.
276. id. Formes filtrables dans les cultures du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, XC, 1130.
278. id. Sur la filtration du bacille tuberculeux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1924, XXXVIII, 453.

279. id. Rapidité de l'infection tuberculeuse chez le cobaye par inoculation intrapéritonéale de produits tuberculeux filtrés sur bougie Chamberland L₂. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCIV, 4, 237.
280. id. Sur l'apparition rapide d'éléments virulents filtrables dans les organes infectés par le bacille tuberculeux. *C. R. de Biol.*, 1926, XCIV, 6, 376.
281. id. Propriétés pathogènes des bacilles acido-alcool-résistants issus de l'ultra-virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 23, 477.
282. VALTIS (J.), NÈGRE, BOQUET et Mlle CERTONCINY. — Sur la virulence des bacilles acido-résistants provenant des éléments filtrables du bacille de Koch. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 1667.
283. VALTIS (J.). — Réactions intradermiques à la tuberculine chez les jeunes cobayes. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XXV.
284. VALTIS et MISEWICZ (Jeanne). — Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la période de menstruation. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 19, 7.
285. VALTIS (J.) et LACOMME. — Recherches des anticorps tuberculeux dans les filtrats des nouveau-nés issus de mères tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 24, 447.
286. VALTIS (J.), SAENZ (A.) et de SANCTIS MONALDI. — Sur la production du phénomène de Koch par inoculation chez les cobayes tuberculeux des filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, XCIX, 33, 1558.
287. VALTIS (J.). — Les éléments filtrables du bacille tuberculeux et leur rôle dans l'hérédité et dans l'infection bacillaire. *Paris Médical*, Janvier 1929, 37.
288. id. Sur le sort éloigné des cobayes infectés par voie transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, 1096.
289. VALTIS (J.) et SAENZ (A.). — Effets conjugués de l'ultravirus tuberculeux et de l'inoculation du B. C. G. chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, CI, 351.
290. id. Infection fœtale transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux chez la brebis. *C. R. de Biol.*, 1929, CII, 386.
291. id. Sur la culture de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, 3, 134.

292. VALTIS (J.) et MORIN (H.). — Sur la filtration du bacille de Johne à travers les bougies Chamberland L2. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, XCIV, 39.
293. VALTIS (J.) et VAN DEINSE (F.). — Effet des inoculations intrapéritonéales de phosphate de Ca précipité chez les cobayes tuberculeux et chez les cobayes sains. *C. R. de Biol.*, 1932, CIX, 10, 836.
294. id. Sur l'obtention d'un sérum de cheval antifiltrat tuberculeux par inoculation intraveineuse de filtrats de voiles jeunes de bacille de Koch. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CX, 16, 10.
295. VANNUCCI (D.). — Sulle proprietà infettanti dei filtrati di prodotti tubercolari. Ricerche sperimentali. *Lo Sperimentali*, 1924, III, 69.
296. VASCELLARI (G.). — Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare. *Policlinico (sez. med.)*, XXXV, 17, 1928.
297. id. Il virus filtrabili nei prodotti tubercolari. *Clin. Med. Ital.*, 1930, LXI, 184.
298. VAUDREMER (A.). — Un bacille tuberculeux humain, un bacille tuberculeux bovin acido-résistants facultatifs. *C. R. Soc. de Biol.*, 1921, LXXXIV, 259.
299. id. Formes filtrantes des bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, LXXXIX, 89.
300. id. Le bacille de la tuberculose. *Paris Médical*, 1924, LI, 26.
301. VAUDREMER, SEZARY et Mlle BRUN. — Culture de germes provenant de lépromes et de rates lépreuses filtrées. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, CIX, 8, 624.
302. VAUDREMER. — Le développement du bacille de la tuberculose. *Presse Médicale*, 1932, n° 77, 1446-1449.
303. WEBER et IONESCO. — Ultravirus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang chez une femme enceinte atteinte de tuberculose granuleuse avec méningite ; syndrome de Couvelaire chez l'enfant. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CII, 113.
304. VERATTI. — Esiste un virus tubercolare sotto forma diversa dal bacillo di Koch. *Riv. di pat. e. clin. d. Tuberc.*, 1930, VIII, 629.
305. VERDINA (C.). — Tuberculosi da infezione con materiale filtrato attraverso candela Chamberland. *Giorn. della Regia Accademia di Torino*, 1925, 148.

306. id. Ulteriore ricerche sulla filtrabilità attraverso candela di Chamberland del virus tubercolare. *Giorn. di Batt. e Immun.*, 1926, 208-227.
307. VERGE et LESBOUYRIES (G.). — Les formes filtrantes du bacille de Koch dans la tuberculose canine. *Rev. Gen. de Méd. Vétér.*, 1928, 424.
308. VERGE et PLACIDI (L.). — L'ostéo-arthropathie hypertrophiante d'origine tuberculeuse. Un second cas chez une lionne. *Recueil de Med. Vétér.*, 1929, 65.
309. VERGE (J.). — Antigène paratuberculeux et réaction de fixation dans la tuberculose des animaux domestiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, 185.
310. id. La réaction de fixation dans le diagnostic de la tuberculose des carnivores domestiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, 325.
311. id. Le diagnostic de la tuberculose des animaux domestiques par la méthode de déviation du complément. *Recueil de Méd. Vét.*, 1923, 140.
312. id. Réaction de fixation et injection de tuberculine chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, 562.
313. id. Diagnostic de la tuberculose des Carnivores domestiques. *Recueil de Méd. Vét.*, Août 1924, 449.
314. ZAPPÀ (M.). — Contributo alla conoscenza delle forme filtrabili del virus tubercolare. *Giorn. di Tisiol.*, 1931, IX, 37.
315. ZETCHNOVITZER et KAROUT. — Zur frage der Filtrierbarkeit der Tuberkel bazillen. *Zentralbl. fur Bakteriol.*, 1928, CVIII, 189.
316. ZUCCOLA (P.). — Forma tubercolare da virus filtrabile ? *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, 1927, XII, 590.
317. id. Ricerche sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Riv. di Pat. e Clin. d. Tub.*, 1928, IV, 264.
318. id. Infezione tubercolare transplacentare da virus filtrabile. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, 1928, VII, 627.
319. id. Il virus filtrabile nelle varie forme di tubercolosi polmonare. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, 1928, IX, 791.
320. id. Infezione transplacentare da virus filtrabile. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, 1931, VI, 476.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	II
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

Les formes filtrantes du virus tuberculeux

CHAPITRE PREMIER. — Historique	17
CHAPITRE II. — Classification	23
CHAPITRE III. — Propriétés	35
CHAPITRE IV. — Mise en évidence	41
Examen direct	42
Culture	43
Inoculation	55
Réactions allergiques	67
CHAPITRE V. — Mécanisme de la filtration	75
CHAPITRE VI. — Causes des échecs dans la recherche des formes filtrantes	83

DEUXIÈME PARTIE

La tuberculose due aux formes filtrantes

CHAPITRE PREMIER. — Etiologie. — Pathogénie	101
CHAPITRE II. — Symptômes de la tuberculose due aux formes filtrantes. a) tuberculose expérimentale	109
b) tuberculose spontanée	119
CHAPITRE III. — Anatomie pathologique	121
CHAPITRE IV. — Histologie pathologique	125
CHAPITRE V. — Diagnostic	129
CHAPITRE VI. — Pronostic	137

TROISIÈME PARTIE

Importance de la connaissance des formes filtrantes

CHAPITRE PREMIER. — Pathologie générale	143
CHAPITRE II. — Diagnostic	149
CHAPITRE III. — Héritéité	153
CHAPITRE IV. — Prophylaxie	159
CHAPITRE V. — Hygiène alimentaire	161
CHAPITRE VI. — Jurisprudence et Police sanitaire	165

QUATRIÈME PARTIE

Recherches personnelles

CONCLUSIONS	187
BIBLIOGRAPHIE	191

